

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

**Angiogenesefaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng in unauffälligen  
Schwangerschaften und bei Präeklampsie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Veronika Sophie Thomas, geb. Saur**

aus

**Starnberg**

Jahr

**2012**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. B. Schiessl
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Ioannis Mylonas Prof. Dr. med. Peter Bartenstein (Vors. Promotionsausschuss)
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. M. Franz
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2012

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Präeklampsie ist weltweit eine der Hauptursachen perinataler Morbidität und Mortalität für Mutter und Kind. Die frühe und zuverlässige Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko ist demnach eines der erstrebenswertesten Ziele in der heutigen Geburtshilfe. Die Verfügbarkeit hochsensitiver und hochspezifischer physiologischer wie biochemischer Marker würde nicht nur die Erkennung von Risikopatientinnen ermöglichen, sondern auch den Weg für eine frühe Diagnosestellung und rechtzeitige therapeutische Intervention ebnen sowie die Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten vorantreiben.

**Ziele:** Vorliegende Arbeit enthält die Analyse der Serummarker sFlt-1, PlGF und sEng und deren Vergleich mit dopplersonographisch erhobenen Daten. Signifikante Unterschiede zwischen dem gesunden Normalkollektiv und den Gruppen „Milde Präeklampsie“ und „Schwere Präeklampsie“ sollen gezeigt werden.

**Methoden:** Im Zeitraum von 2006 bis 2008 wurden 108 Patientinnen ab 23 + 0 SSW bis zum Zeitpunkt der Entbindung in einer randomisierten prospektiven Studie untersucht, es ergaben sich daraus für die Gruppen Milde Präeklampsie, Schwere Präeklampsie und Normalkollektiv 11, 21 respektive 274 Datensätze. Dabei wurden jeweils die Serummarker sFlt-1, PlGF und sEng mittels ELISA Immunoassay quantifiziert und dopplersonographisch der Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis und Aa. uterinae erhoben sowie auf Persistenz eines persistierenden spätsystolischen Notch der Aa. uterinae geprüft.

**Ergebnisse:** Vorliegende Arbeit ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Milde und Schwere Präeklampsie und dem Normalkollektiv bezüglich der Serumwerte sFlt-1, PlGF und sEng sowie der dopplersonographischen Daten.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination von Dopplersonographie und den Serummarkern sFlt-1, PlGF und sEng stellt einen vielversprechenden Ansatz zur frühen Detektion von Präeklampsie dar, der zur Verbesserung von Diagnostik und therapeutischen Möglichkeiten in größer angelegten Studien unbedingt weiter verfolgt werden sollte.

# Inhaltsangabe

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>INHALTSANGABE.....</b>	<b>2</b>
<b>I. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II. THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>2</b>
1. ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN.....	2
1.1 Plazenta und Implantation .....	2
1.2 Uteroplazentare Zirkulation .....	3
1.3 Fetoplazentare Zirkulation .....	5
2. PRÄEKLAMPSIE .....	5
2.1 Definition und Klassifikation von Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft .....	5
2.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Komplikationen .....	10
2.3 Screening, Früherkennung und Überwachung des klinischen Verlaufs.....	12
2.4 Fetale Überwachung.....	17
2.5 Behandlung bei Präeklampsie .....	18
2.5.1 Medikamentöse Therapie .....	18
2.5.2 Entbindungsindikationen und -management .....	19
2.6 Nachbetreuung und Prognose .....	21
2.7 Präventive Maßnahmen .....	22
3. DOPPLERSONOGRAPHIE IN DER SCHWANGERSCHAFT .....	23
3.1 Grundlagen der Dopplersonographie .....	23
3.2 Dopplersonographie der Aa. uterinae .....	26
3.3 Dopplersonographie der A. umbilicalis.....	28
4. WACHSTUMSFAKTOREN .....	30
4.1 VEGF und PlGF .....	30
4.1.1 Struktur und Expression von VEGF und PlGF .....	31
4.1.2 Wirkung von VEGF und PlGF .....	31
4.1.3 VEGF und PlGF bei Präeklampsie .....	32
4.2 sFlt-1 .....	32
4.2.1 Struktur und Expression von sFlt-1 .....	32
4.2.2 Wirkung von sFlt-1 .....	33
4.2.3 sFlt-1 bei Präeklampsie.....	34
4.3 Soluble Endoglin.....	35
4.3.1 Struktur und Expression von Soluble Endoglin.....	35
4.3.3 sEng bei Präeklampsie .....	37
ZIEL DER ARBEIT UND FRAGESTELLUNG.....	38
<b>III. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>39</b>
1. MATERIALIEN .....	39
1.1 Patientinnenkollektiv und Kontrollen .....	39
1.2 Meßzeitpunkte .....	41
1.3 Geräte und sonstige Hilfsmittel .....	41
2. METHODEN.....	42
2.1 Durchführung der Untersuchungen.....	42
2.2 Ultraschall und Dopplersonographie.....	43

2.2.1	<i>Fetale Sonographie</i>	43
2.2.2	<i>Durchführung der Dopplersonographie</i>	43
2.3	<i>Quantifizierung der Serumparameter Endoglin, Flt-1 und PlGF</i>	44
2.4	<i>Statistik</i>	46
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>48</b>
1.	ERGEBNISSE DER DOPPLERSONOGRAPHIE	49
1.1	<i>Pulsatilitäts-Index und Notching der plazentaren A. uterina in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	49
1.2	<i>Pulsatilitäts-Index und Notching der nichtplazentaren A. uterina in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	50
1.3	<i>Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	51
2.	ANALYSE DER WACHSTUMSFAKTOREN	52
2.1	<i>PlGF in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	52
2.2	<i>sFlt-1 in normal versus präeklaptisch verlaufender Schwangerschaft</i>	54
2.3	<i>sEng in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	55
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>57</b>
1.	ERGEBNISSE DER DOPPLERSONOGRAPHIE	57
1.1	<i>Pulsatilitäts-Index und Notching der plazentaren Aa. uterinae in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	57
1.2	<i>Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	58
2.	ERGEBNISSE DER WACHSTUMSFAKTORENANALYSE	59
2.1	<i>PlGF in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	60
2.2	<i>sFlt-1 in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	61
2.3	<i>sEng in normaler versus präeklaptischer Schwangerschaft</i>	62
3.	KRITIK UND AUSBLICK	63
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>66</b>
<b>VII.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>70</b>
1.	AUFKLÄRUNGSBOGEN	70
2.	LITERATURVERZEICHNIS	74
3.	TABELLENVERZEICHNIS	85
4.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	86
5.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	87
6.	DANKSAGUNG	89
7.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	90

## **I. Einleitung**

Die Präeklampsie ist definiert als Gestationshypertonie und Proteinurie, die nach der abgeschlossenen 20. Schwangerschaftswoche auftritt [1]. Die Erkrankung verkompliziert etwa 5 - 10 % aller Schwangerschaften weltweit und geht trotz der großen Fortschritte der letzten Jahrzehnte auf dem Gebiet der Geburtsmedizin immer noch mit einer erheblichen perinatalen und maternalen Morbidität und Mortalität einher [2]. Mit dem sich verändernden Reproduktionsverhalten in Deutschland und Europa geht eine Erhöhung des Anteils an Risikoschwangerschaften einher. So hat sich die Zahl der Schwangeren über 35 Jahren in den letzten zwei Jahrzehnten annähernd verdoppelt [3], womit auch die Anzahl der Schwangerschaftskomplikationen wie der Präeklampsie deutlich zugenommen haben.

Durch den gezielten Einsatz der Dopplersonographie zur fetalen Überwachung bei manifester Präeklampsie konnte eine Verbesserung des kindlichen Outcomes erzielt werden [4]. Durch vielfache Ansätze wird versucht, das Screening von Patientinnen auf die Entwicklung einer Präeklampsie zu optimieren. Dabei konzentriert sich die Forschung derzeit vor allem auf eine Kombination dopplersonographischer Untersuchungen des maternoplazentaren Blutflusses mit der Analyse angiogenetisch wirksamer Zytokine im maternalen Blut, die eine Rolle in der Pathogenese der Multiorganerkrankung spielen [5].

Unter Angiogenese versteht man die Neubildung von Blutgefäßen durch den Einfluss auf das Endothel stimulierend und hemmend wirkender Signalproteine. Zur Ausbildung des physiologischen Gefäßnetzes innerhalb der Plazenta während einer Schwangerschaft ist ein bestimmtes Verhältnis dieser Wachstumsfaktoren nötig [6].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Angiogenesefaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng zusammen mit der Dopplersonographie der Uterin- und Umbilikalarterien auf Unterschiede zwischen präeklampsisch und normal verlaufenden Schwangerschaften hin zu untersuchen.

## **II. Theoretische Grundlagen**

### **1. Anatomische und physiologische Grundlagen**

Als Plazentation wird die Ausbildung der Plazenta mit der Entwicklung der Zottenbäume und dem Einwachsen der Plazenta bis zur Etablierung der uteroplazentaren Zirkulation bezeichnet. Eine wesentliche Pathologie bei der Präeklampsie liegt in einer mangelhaften oder fehlenden Trophoblasteninvasion.

Die Plazenta stellt pathophysiologisch das zentrale Organ dar, ohne sie könnte es nicht zur Manifestation einer Präeklampsie kommen.

#### **1.1 Plazenta und Implantation**

Die befruchtete Eizelle teilt sich zwischen dem 3. und 6. Tag post conceptionem etliche Male symmetrisch, bis sie das Morula- oder 16-Zell-Stadium erreicht. Die darauf folgende Teilung verläuft asymmetrisch, sodass ab dem Blastozysten- oder 32-Zell-Stadium die Weiterentwicklung zu differenzierten Geweben erfolgt [7]. Dabei gehen einerseits aus dem apikalen Zellpol die extraembryonalen Trophoblastenzellen hervor, welche den Ausgangspunkt zur Entstehung des Chorions bilden, andererseits entstammen dem basalen Zellanteil die embryonale Scheibe und das Amnion [8]. Sobald Trophoblastenzellen nach Eintreten in das Cavum uteri mit dem Epithel in Berührung kommen, beginnen diese unter Abwerfen der Zona pellucida die Invasion des Endometriums. Zwischen Tag 7 und 13 nach Konzeption schließt sich nun der Prozess der Implantation an, welcher auch als Nidation bezeichnet wird. Bis zum Tag 9 pflanzen sich dabei die Trophoblastenzellen unter Auflösung des Epithels in das endometriale Stroma ein, unterdessen erfahren sie wiederum eine weitere Differenzierung [9]. Die innen gelegenen primitiven Zytotrophoblastenzellen stellen die Proliferationszone dar, von der aus Trophoblastenzellen unter enzymatischer Auflockerung des Gewebes mit Hilfe verschiedener Proteasen in die Dezidua basalis, also dem zwischen Keimanlage und Myometrium gelegenen Teil der Dezidua, einwandern. Dort verschmelzen sie mit der äußeren Schicht zu dem aus multinukleären Zellen bestehenden Synzyotrophoblasten, innerhalb dessen sich ab Tag 9 Lakunen ausbilden. Das vollständige Einbetten des sogenannten Konzeptus in das endometriale Epithel ist damit am Tag 12 bis 13 abgeschlossen [10].

Der Synzytiotrophoblast dringt bis zur 12. Schwangerschaftswoche weiter in die Dezidua und das innere Myometriumdrittel ein und arrodiiert dabei gleichermaßen maternale Kapillaren des venösen und des arteriellen Schenkels. Das mütterliche Blut hieraus gelangt nun in das lakunäre Netzwerk, aus dem der spätere intervillöse Raum hervorgeht, und die hämatotrophe Ernährung des Embryos beginnt [11]. Die entstandenen Plazentazotten stellen die Austauschfläche der Plazenta zwischen maternaler und fetaler Zirkulation dar. Zunächst bilden sich durch Aussprossen der Zytotrophoblastenzellen in die Trabekel des Synzytiums Primärzotten, durch Einwandern von Mesodermzellen wandeln sich diese zu Sekundärzotten und schließlich durch Vaskularisierung zu Tertiärzotten [10].

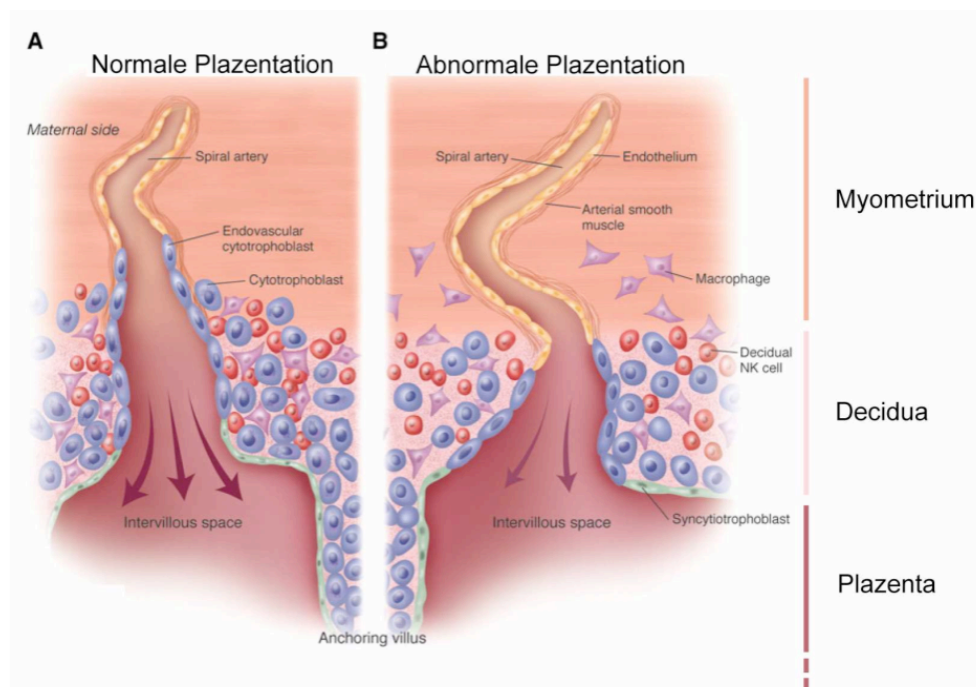
Bis zur 20. Schwangerschaftswoche invadieren Zellen aus dem proliferierenden Reservoir extravillöser Trophoblasten am Übergang von Zottenbäumen zur Basalplatte die mütterliche Dezidua und das innere Drittel des Myometriums, welches die sogenannte interstitielle Invasion darstellt. Dabei büßen sie ihre Fähigkeit zur Proliferation ein und gehen endgültig in den invasiven Phänotyp über. Während dieser Invasion sezernieren die Trophoblastenzellen zu ihrer und damit der plazentaren Konsolidierung im Uterus adhäsive extrazelluläre Matrix [6].

## **1.2 Uteroplazentare Zirkulation**

Die Gefäßversorgung von Uterus und Plazenta wird durch die Aa. uterinae, den viszeralen Ästen der Aa. iliaca internae, gewährleistet, deren Endäste R. ovaricus und R. tubarius beidseits mit Ästen der Aa. ovaricae anastomosieren. Die aus den Aa. uterinae entspringenden Aa. arcuatae (Arkadenarterien) durchziehen die Uteruswand, wobei sie untereinander zahlreiche Anastomosen ausbilden und ihrerseits die Aa. radiales (Radialarterien) abgeben, welche sich wiederum aufteilen in die zum basalen Endometrium ziehenden Aa. basales (Basalarterien) und die endometrial und dezidual verlaufenden Aa. spirales (Spiralarterien) [6].



Um die Versorgung von Plazenta und Fetus bis zum Ende der Schwangerschaft sicherzustellen, ist eine Zunahme der Durchblutung des aufgelockerten Gewebes des Uterus von anfänglich 50 ml/min auf etwa 500 - 800 ml/min notwendig. Noch im ersten Trimenon der Schwangerschaft dringen extravillöse Trophoblastenzellen invasiv in die dezidualen, im zweiten Trimenon dann auch in die endometrialen und myometrialen Anteile der Spiralarterienwände vor, wo sie zusammen mit ihrem umgebenden Fibrinoid die muskuloelastischen Zellen der Media sowie das Endothel der Intima weitgehend ersetzen. Dieser Vorgang wird als endovaskuläre Invasion bezeichnet, durch ihn vollzieht sich die hochgradige Dilatation der uteroplazentaren Arterien und deren Auskopplung aus der maternalen Kontrolle der Vasomotorik, was letztendlich die erforderliche Mehrdurchblutung zur Folge hat. Eine Störung der Trophoblasteninvasion mit einer folgenden Beeinträchtigung der Spiralarteriendilatation steht mit der Entwicklung von Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft, speziell aber der Präeklampsie in enger Assoziation [12].



**Abb. 1. Veränderte Plazentation bei Präeklampsie [13]**

**A** Nicht-kontraktionsfähige Spiralarterie und hoher Blutfluss aufgrund des Umbaus der Spiralarterienwand durch einwandernde Trophoblasten.

**B** Verminderte Trophoblasteninvasion bei Präeklampsie, dadurch gestörte Umgestaltung der Spiralarterien und abnormale Plazentation. Durch die Möglichkeit zur Kontraktion Mangelversorgung des Feten.

### **1.3 Fetoplazentare Zirkulation**

Die Blutversorgung des Feten selbst erfolgt in utero über die drei innerhalb der Nabelschnur verlaufenden Gefäße. Dabei lässt sich die dünnwandige V. umbilicalis, die sauerstoffreiches Blut zum Kind transportiert, bereits sonographisch gut von den beiden dickwandigeren, sauerstoffarmes Blut führenden Aa. umbilicales unterscheiden, welche aus den fetalen Aa. iliacae entspringen. Die Gefäße setzen sich fort bis zu den Kapillaren in den baumartig verzweigten Plazentazotten, deren Reifung, Differenzierung und Strombahnzustand ausschlaggebend für die adäquate Versorgung des Feten durch Gas- und Nährstoffaustausch aus dem maternalen Blut sind. Auch hier besteht ein enger Zusammenhang mit der Manifestation der Präeklampsie [14].

## **2. Präeklampsie**

### **2.1 Definition und Klassifikation von Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft**

Ingesamt sind Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutdruck in der Schwangerschaft einhergehen, mit 6 - 8 % aller Schwangerschaften relativ häufig [15]. Etwa 20 % der werdenden Mütter innerhalb dieses Risikokollektivs entwickeln eine der gravierenden Verlaufsformen wie die schwere Präeklampsie bis hin zur Eklampsie. Bei letzterer liegt die maternale Mortalität immer noch bei 12 - 22 %, die Präeklampsie ist mit etwa 10 - 15 % einer der häufigsten mütterlichen Todesfälle weltweit, zusammen mit Thrombembolien, Hämorrhagien und Infektionen [16]. Rund 20 % der Frühgeburten stehen in direktem Zusammenhang mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH), nach Daten der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ist die Präeklampsie, bezogen auf das Kind, mit 20 - 25 % die Hauptursache für perinatale Morbidität und Mortalität [1].

Die Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der DGGG legte im November 2007 ihre Leitlinien neu auf und publizierte in Übereinstimmung zur ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) folgende Definitionen:

Diagnose	Symptomkonstellation
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)	RR $\geq$ 140/90 mmHg nach der 20. SSW  Post partum RR-Normalisierung
Präeklampsie	SIH  Proteinurie $\geq$ 0,3 g/24 h nach der 20. SSW
Eklampsie	Präeklampsie  Krampfanfall unter Ausschluss anderer Ursachen
Pfropfpräeklampsie	Vorbestehende arterielle Hypertonie  Proteinurie nach der 20. SSW  Bei vorbestehender Hypertonie + Proteinurie: $\uparrow\uparrow$ RR und/oder $\uparrow\uparrow$ Proteinurie und/oder Thrombozytopenie
Chronische Hypertonie	RR $\geq$ 140/90 mmHg vor der 20. SSW oder bei Persistenz über 12 Wochen post partum
HELLP-Syndrom	Hämolyse  Pathologisch erhöhte Leberwerte  Thrombozytenzahl $<$ 100.000/ $\mu$ l

Tab. 1. Klassifizierung hypertensiver Erkrankungen in Schwangerschaft und Wochenbett [1]

Die Grenzwerte für die **schwangerschaftsinduzierte Hypertonie** (SIH) liegen bei einem diastolischen Blutdruck von 110 mmHg bei einmaliger beziehungsweise bei 90 mmHg bei zweimaliger Messung mit einem zeitlichen Abstand von wenigstens vier Stunden, systolisch gilt 140 mmHg als oberer Grenzwert. Für die Diagnose einer SIH ist die präexistente arterielle Hypertonie, auch bezeichnet als vorbestehender Hypertonus (VHT), abzugrenzen, eine Proteinurie ist auszuschließen. Die klassische SIH tritt typischerweise erst im 2. Trimenon auf, wobei zu beachten gilt, dass sich erhöhte

Blutdruckwerte beim VHT im 1. Trimenon durch die schwangerschaftsbedingte Vasodilatation vorübergehend normalisieren können. Weiterhin muss sich der Blutdruck bis 12 Wochen nach der Geburt des Kindes wieder in den Normbereich senken.

Unter der vormals EPH-Gestose genannten **Präeklampsie** versteht man eine simultan mit der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie einhergehende, neu aufgetretene Proteinurie von mindestens 0,3 g im 24-Stunden-Sammelurin, welche erst nach abgeschlossener 20. Schwangerschaftswoche einsetzt. Hinter der Abkürzung EPH verbirgt sich hierbei beschriebenes Symptomtrias von Ödemen, Proteinurie und Hypertension (edema, proteinuria and hypertension). Die Diagnose Präeklampsie kann jedoch auch bei fehlender Proteinurie gestellt werden, falls sich zu einem Hypertonus weiterhin noch mindestens eines der folgenden Symptome präsentiert:

- fetale Wachstumsretardierung
- Leberbeteiligung
- Nierenfunktionsstörungen
- neurologische Probleme
- hämatologische Störungen

Eine **schwere Präeklampsie** besteht bei Vorliegen zumindest eines der Kriterien:

- Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin  $\geq 0,9$  g/l oder Oligurie  $< 500$  ml/24 h)
- Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, schwere Oberbauchschmerzen)
- Lungenödem oder Zyanose
- hämatologische Störungen (Thrombozytopenie, Hämolyse)
- neurologische Symptome (schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen)
- fetale Wachstumsrestriktion
- Blutdruck  $\geq 170/110$  mmHg
- Proteinurie  $\geq 5$  g/24 h

Organ	Symptomatik	Pathologie
Plazenta [17, 18]	IUGR/Oligohydramnion Schmerzen im Uterusbereich vaginale Blutung	akute/chronische Hypoxie vorzeitige Plazentalösung
Nieren [19-21]	Oligurie Anurie Hämoglobinurie	glomeruläre/tubuläre Störung Hämolyse akutes Nierenversagen
Bindegewebe [22, 23]	Schwellung (Beine, Gesicht, Hände)	Ödemeinlagerung
Blutgerinnung [24, 25]	Petechien/Hämatome gastrointestinale Blutungen Hämaturie unstillbares Nasenbluten	Verbrauchskoagulopathie Hämolyse DIG
Leber [26, 27]	Übelkeit/Erbrechen Oberbauchschmerzen (rechts- seitig/epigastrisch)	Leberparenchymnekrosen Leberhämatome und -ruptur HELLP-Syndrom
Lunge [28]	Dyspnoe Zyanose Husten, Auswurf Atemstillstand	Lungenödem nach eklamptischem Anfall: Aspiration, Pneumonie Larynxödem
ZNS [29-31]	Kopfschmerzen Ohrensausen, Sehstörungen Hyperreflexie Bewusstseinstörung/Koma Krampfanfall Lähmungserscheinungen	Hirnödem intrakranielle Blutungen zerebrale Infarkte intrakranielle Druckerhöhung
Auge [31, 32]	reduzierte Sehschärfe Photopsien Skotome/Amaurose	Retinaödem/-ablösung/-blutung Optikusatrophie Posteriorinfarkt

Tab. 2. Organmanifestation, klin. Symptome bei schwerer Präeklampsie, Eklampsie und HELLP

Die **Eklampsie** bezeichnet die schwerstmögliche Verlaufsform der Präeklampsie, die in plötzlich einsetzenden, generalisiert tonisch-klonischen Krampfanfällen gipfelt. Andere Ursachen dieser Konvulsionen müssen ausgeschlossen sein. Mögliche Folgen

können Apnoe, Zyanose und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma sein. Die Gefahr der drohenden Eklampsie wird häufig unterschätzt, da diese oft ohne die typischen Prodromalsymptome wie rascher Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen, Augenflimmern oder Übelkeit und Erbrechen einsetzt und nur in etwa der Hälfte der Fälle mit einer schweren Hypertonie einhergeht. Bei 14 - 34 % der eklamptischen Patientinnen fehlen arterielle Hypertonie oder Proteinurie sogar völlig.

Unter einer **Pfropfpräeklampsie** (auch: Pfropfgestose) versteht man die Manifestation des oben beschriebenen Krankheitsbildes der Präeklampsie bei einem vorbestehenden Hypertonus oder einer bereits bekannten Proteinurie. Dies bedeutet, dass nach der 20. Schwangerschaftswoche zu einer chronischen arteriellen Hypertonie zusätzlich eine Proteinurie zutage tritt oder falls bereits vor Ende der 20. Schwangerschaftswoche eine Eiweißausscheidung im Urin dokumentiert wurde, ein Eintreten von folgenden Symptomen nach besagtem zeitlichen Grenzpunkt erfolgt:

- ein plötzliches Ansteigen der Proteinurie
- ein plötzlicher Blutdruckanstieg
- ein laborchemischer oder klinischer Marker der schweren Präeklampsie

Die **chronische arterielle Hypertonie**, die in der Schwangerschaft auch als vorbestehender Hypertonus (VHT) bezeichnet wird, ist definiert als ein Bluthochdruck von  $\geq 140/90$  mmHg, der bereits präkonzeptionell erkannt wurde oder aber ab der ersten Schwangerschaftshälfte über mehr als zwölf Wochen postpartal persistiert.

Weiterhin wird zum Formenkreis der SIH auch das **HELLP-Syndrom** gezählt, hinter dessen Namen sich die Symptomentrias aus Hämolyse, pathologisch erhöhten Leberwerten und erniedrigter Thrombozytenzahl  $< 100.000/\mu\text{l}$  (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) verbirgt. Erhöhte Blutdruckwerte liegen bei dieser seltenen, für Mutter und Kind jedoch potentiell letalen Erkrankung in bis zu 80 %, eine Proteinurie in 85 - 95 % der Fälle vor, in 15 % fehlen sowohl arterielle Hypertonie als auch Proteinurie. Laborchemisch wird die Hämolyse mittels Bestimmung des erniedrigten Haptoglobins nachgewiesen, welches hierfür der sensitivste Marker ist, die relevanten Leberwerte bilden die Glutamat-Oxalat-Transaminase GOT (= Aspartat-

Aminotransferase AST) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT (= Alanin-Aminotransferase ALT) [1].

## **2.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Komplikationen**

Die Pathophysiologie der maternalen Blutdruckdysregulation ist größtenteils noch ungeklärt. Die Aspekte der Präeklampsie passen jedoch in das Bild einer generalisierten endothelialen Dysfunktion [33-35] der Schwangeren. Ist die vasomotorische Kontrolle des Endothels gestört, resultiert daraus die Symptomatik eines arteriellen Hypertonus. Eine gesteigerte Permeabilität der Gefäße führt zu Ödemen und Proteinurie. Durch die anormale endotheliale Expression von prokoagulatorischen Faktoren entsteht eine Koagulopathie. Diese Veränderungen bedingen weiterhin die Ischämie der Plazenta mit Ödem, Insuffizienz bis zur vorzeitigen Lösung. Weitere betroffene Organe sind das ZNS mit neurologischen Symptomen, die Leber mit Oberbauchschmerzen und die Nieren mit Proteinurie bis hin zum akuten Nierenversagen. Diese These wird gestützt durch eine bei Präeklampsie-Patientinnen bestehende Beeinträchtigung der Blutstrom-vermittelten Vasodilatation und Acetylcholin-gesteuerten Vasorelaxation [36, 37] ebenso wie durch eine verminderte endotheliale Produktion von Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) [38] oder Prostacyclin bei gleichzeitiger Steigerung der Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen wie Endothelin und Thromboxan [39].

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie spielen pro- und antiangiogenetische Proteine und deren Verhältnis und Interaktion zueinander im Verlauf der Schwangerschaft. Der heranwachsende Fet ist auf eine ausreichende Blutzufuhr angewiesen, damit Sauerstoffangebot und Ernährung sichergestellt sind. Damit sich ein entsprechendes Gefäßnetzwerk etablieren kann, wird die Angiogenese der Plazenta durch proangiogenetische Faktoren gefördert, welche die Migration der Throphoblastenzellen positiv beeinflussen [6]. Wesentlich verantwortlich hierfür sind Mitogene aus der Familie der VEGF (vascular endothelial growth factor). Der Effekt von VEGF wird durch die beiden hochaffinen Tyrosinkinasen VEGFR-1 (VEGF Rezeptor-1, auch fms-like tyrosine kinase-1 [Flt-1]) und VEGFR-2 vermittelt, welche selektiv auf der Endothelzellmembran exprimiert werden. VEGFR-1 liegt im Organismus in zwei verschiedenen Isoformen vor, außer der transmembranösen Form existiert die lösliche Variante sFlt-1 (soluble Flt-1), bei der die zytoplasmatische und die transmembranöse

Domäne fehlen [40]. Bindet sFlt-1 nun an VEGF, unterbleibt dessen Interaktion mit seinen Rezeptoren, die biologische Aktivität des zirkulierenden Faktors wird dadurch antagonisiert. Die gleiche Wirkung zeigt sFlt-1 auch an PlGF (placental growth factor), einem weiteren Mitglied der VEGF-Familie, welches vorwiegend in der Plazenta exprimiert wird. In Präeklampsie-Patientinnen ist das Gleichgewicht dieser angiogenetisch wirkenden Proteine durch einen Überschuss an sFlt-1 zugunsten der antiangiogenetischen Faktoren [41, 42] verschoben, das physiologische Einwachsen der Gefäße und die Etablierung des uteroplazentaren Kreislaufs werden gestört. Es wird von weiteren Veränderungen in antiangiogenetisch wirksamen Faktoren wie dem sEng (soluble Endoglin) ausgegangen, die zur Pathogenese der Präeklampsie beitragen [40, 43].

Die früheste Abweichung zur normalen Schwangerschaftsentwicklung bei Präeklampsie betrifft die Ausbildung des uteroplazentaren Kreislaufs, wobei die endovaskuläre Invasion der Trophoblastenzellen entscheidend ist. Histopathologisch findet sich bei der Hochdruckerkrankung eine Infiltration des dezidualen Anteils der Spiralarterien durch den Zytotrophoblasten, nicht jedoch des myometrialen Anteils. Der fibrinoide Umbau der muskuloelastischen Gefäßwand bleibt aus und die Arterien wandeln sich somit nicht in die zur Versorgung des Feten benötigten Hochkapazitätsgefäße niedrigen Widerstands um. Es resultiert eine relativ hypoxische Umgebung der Trophoblastenzellen im plazentaren Gewebe [44].

Auch immunologische Faktoren scheinen bei der gestörten Entwicklung der Plazenta mitzuwirken. Diese Annahme basiert vor allem auf der Beobachtung, dass eine Exposition der Patientin gegenüber väterlicher Antigenen vor der Imprägnation zu reduzierten Erkrankungsfällen führt [45]. Als auffällig zeigte sich weiterhin eine höhere Präeklampsie-Inzidenz in einem Kollektiv von Patientinnen, die bis zur Konzeption mit Präservativa verhütet hatten oder deren Partnerschaft erst seit kurzem bestand. Biochemisch weist eine ungewöhnliche, von extravillösen Trophoblastenzellen exprimierte Kombination an HLA-I Antigenen, namentlich HLA-C, HLA-E und HLA-G auf einen immunologischen Zusammenhang hin. Natürliche Killerzellen (NK) erkennen diese Antigene aufgrund ihrer verschiedenen Rezeptoren (u. a. CD94, KIR, ILT), der physiologische Prozess der NK-Einwanderung in die maternale Dezidua



und deren Eingreifen in die Implantation wird im Erkrankungsfall vermeintlich gestört [46].

Konditionen, die mit einer Vorschädigung der mütterlichen Gefäße einhergehen, sind mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie assoziiert [47, 48]. Als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Erkrankung aus dem Formenkreis der SIH haben sich neben chronischer Hypertonie, schwangerschaftsinduziertem Hypertonus oder Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaften eine genetische Disposition, etwa bei Vorkommen von oben aufgeführten Schwangerschaftskomplikationen bei nahen Verwandten wie Schwester oder Mutter, das Antiphospholipid-Syndrom, weitere Thrombophilien oder Autoimmunerkrankungen als prädisponierende Faktoren herauskristallisiert. Die Gefahr der Wiederholung ist im Falle einer positiven Anamnese umso höher, je früher die erste Erkrankung im Schwangerschaftsverlauf eingesetzt hat. Lag der Manifestationszeitpunkt vor der 28. Schwangerschaftswoche, besteht ein Wiederholungsrisiko von über 60 % [47]. Zu den Risikopatientinnen zählen weiterhin besonders junge oder alte Primigravidae (unter 18 beziehungsweise über 40 Lebensjahren) sowie Schwangere mit einem Body-Mass-Index über 30, einem bestehenden oder schwangerschaftsassozierten Diabetes mellitus, einer Nierenerkrankung, einer Mehrlingsschwangerschaft oder Vorliegen einer Pathologie auf Seiten des Feten wie Trisomien, Blasenmole oder Hydrops fetalis [3].

### **2.3 Screening, Früherkennung und Überwachung des klinischen Verlaufs**

Bislang hat sich noch keine Screeningmethode etabliert, um alle Schwangeren mit zuverlässiger Vorhersagekraft unter reellem Kosten- bzw. Aufwand-Nutzen-Verhältnis auf eine im Verlauf der Schwangerschaft auftretende Präeklampsie zu testen.

Die Auswertung geläufiger Laborparameter wie Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte zeigt sich für eine Vorhersage des Schwangerschaftsverlaufs als ungeeignet. Auch apparative Methoden wie die Blutdruckmessung beim Roll-over Test erbrachten keine zufriedenstellende Sensitivität, Sensibilität und Reliabilität für das Screening auf eine Risikoschwangerschaft bezüglich hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen [49, 50].

Routinemäßig eingesetzt werden die arterielle Blutdruckmessung und Schnelltestverfahren für Eiweißnachweis im Urin, wobei beide Methoden lediglich bereits manifeste Störungen aufdecken und so auch nicht als Screening fungieren [1].

Zwischen der 20. und 22. SSW wird die Messung der Widerstandsindizes der Aa. uterinae als Präeklampsie- und IUGR-Vorsorgeuntersuchung durchgeführt. Dabei können Strömungsveränderungen im placentaren Gefäßbett detektiert werden, die durch fehlerhafte sekundäre Trophoblasteninvasion mit Ersetzen der Muskularis durch einsprossende Trophoblastenzellen entstehen. Diese Vorsorgemaßnahme ist bei Patientinnen mit bekannten Risikofaktoren in der Anamnese am weitaus effektivsten. Die Vorhersagekraft liegt bei über 60 %, wenn bei einer Vorsorgeuntersuchung zwischen der 22. und 24. Woche ein bilateral abnormes Dopplersonogramm festgestellt wird [51]. Geachtet wird hierbei vor allem auf die persistierende spätsystolische Inzisur der Strömungskurve, dem sogenannten „notching“, oder auf stark reduzierte diastolische Blutströmung. Die Dopplersonographie stellt somit eine Möglichkeit dar, ein Hochrisikokollektiv zu selektieren und dieses in Folge intensiver zu überwachen. In einem vorher nicht ausgesuchten Patientinnengut hat diese diagnostische Methode allerdings nur begrenzte Vorhersagekraft [52, 53].

Die wichtigste Rolle in der Früherkennung der Präeklampsie spielt somit bislang die individuelle Anamnese und daraus folgend das exakte Wissen um etwaige Risikofaktoren.

Aufgaben der Überwachung der Schwangerschaft sind die genaue Erfassung der charakteristischen Symptome und deren kritische Beurteilung, das frühzeitige Erkennen einer etwaigen Lebensgefährdung auf maternaler und fetaler Seite und damit auch die Chance einer rechtzeitigen Intervention.

Als Indikationen zur stationären Aufnahme der Patientin gelten [54]:

- Hypertonie  $\geq 160$  mmHg systolisch bzw.  $\geq 100$  mmHg diastolisch
- manifeste Präeklampsie
- Proteinurie und starke Gewichtszunahme im 3. Trimenon ( $\geq 1$  kg/Woche)
- drohende Eklampsie (Prodromalsymptome)

- klinischer Verdacht auf HELLP-Syndrom, v. a. bei persistierenden Oberbauchschmerzen
- Hinweise für eine fetale Bedrohung
- suspektes/pathologisches CTG oder Dopplersonogramm
- intrauterine Wachstumsretardierung (Schätzwicht < 10. Perzentile)
- Hypertonie oder Proteinurie in Kombination mit weiteren Faktoren wie
  - vorbestehende mütterliche Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus)
  - Mehrlingsgravidität
  - frühes Gestationsalter (< 34. SSW)
  - An-/Oligohydramnion

Bei guter Compliance der Patientin und unter Ausschluss von manifesten Risiken für Mutter und Kind kann die Überwachung einer leichten Gestationshypertonie und auch einer leichten Form der Präeklampsie unter wöchentlicher ärztlicher Kontrolle ambulant erfolgen. Die Schwangere dokumentiert hier ihre eigene, mehrmals tägliche Messung von Blutdruck, Proteinurie und Körpergewicht unter der Auflage der körperlichen Schonung und Stressvermeidung.

Im Rahmen der stationären Überwachung der Schwangeren sollte das Ausmaß der Proteinurie durch Bestimmung der Eiweißausscheidung mittels 24-Stunden-Sammelurin quantifiziert werden. Proteinurie definiert sich als Ausscheidung von  $\geq 0,3$  g Eiweiß in vierundzwanzig Stunden. Dies entspricht in etwa einer Spur Eiweiß (1+) in der semiquantitativen Urin-Stix-Probe, welche jedoch leichter verfälscht werden kann. Ursächlich für die Proteinurie ist eine Störung auf glomerulärer Ebene mit erhöhter Permeabilität, ihre Höhe korreliert mit dem Ausmaß der renalen Schädigung [21] und steht in direktem Zusammenhang mit einem schlechteren Outcome sowie einer Mangelentwicklung auf fetaler Seite [55].

Die Gewichtsdocumentation stellt einen Routinepart der Vorsorgeuntersuchung dar, welche auf eine Entstehung von Ödemen hinweisen kann. Wassereinlagerungen in

das Gewebe sind in der Schwangerschaft als physiologischer Prozess anzusehen, da die Gefäßpermeabilität erhöht ist und der vergrößerte Uterus durch Druck auf V. cava inferior und die pelvinen Gefäße einen Blutrückstau in die unteren Extremitäten verursacht. Ein plötzliches, starkes Auftreten von Ödemen mit deutlicher Gewichtszunahme innerhalb von Tagen ( $> 1$  kg/Woche) signalisiert jedoch einen möglicherweise krankhaften Verlauf [1].

Welche Organsysteme in Mitleidenschaft gezogen sind und wie schwerwiegend die Erkrankung verläuft, wird stationär mittels Bestimmung relevanter Laborparameter im Serum der Patientin abgeschätzt [56]. Dabei ist es obligatorisch, die Nierenfunktion außer durch Quantifizierung der Proteinurie weiterhin über die Parameter Kreatinin-Clearance, Kreatinin und Harnsäure im Serum und Gesamteiweiß zu überprüfen sowie die Leberfunktion und Gerinnung über die Werte GPT, GOT, LDH, Bilirubin, Thrombozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, Antithrombin III, Fibrinogen und Haptoglobin. Liegen die Thrombozytenwerte im Normbereich, zeigen jedoch einen progredienten Abfall, muss innerhalb von wenigen Stunden eine Kontrolle erfolgen, da dies ein erstes Anzeichen eines sich entwickelnden HELLP-Syndroms oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung (= disseminated intravascular coagulation, DIC) sein kann.

Typische Prodromalsymptome, die der Entwicklung einer Eklampsie vorausgehen, reichen von Oberbauchschmerzen über Übelkeit und Erbrechen bis hin zu persistierenden Kopfschmerzen, Doppeltsehen und Augenflimmern, Hyperreflexie mit gesteigerten und verbreiterten Reflexen als zentralnervöse Symptomatik. Dieses Bild präsentiert sich relativ selten, meist treten die lebensgefährdenden Krampfanfälle recht unvermittelt auf [57]. Schmerzen im Epigastrium weisen außerdem auf ein HELLP-Syndrom hin, hier muss in der Überprüfung des Labors gezielt auf die typische Konstellation von Hämolyse, erhöhten Leberwerten und verminderter Thrombozytenzahl geachtet werden.

Parameter	Hinweisende Werte
Hämatokrit	> 38 %
Thrombozyten	< 100.000/ $\mu$ l
GPT (ALT)	Anstieg über Normbereich
GOT (Ast)	Anstieg über Normbereich
LDH	Anstieg über Normbereich
Bilirubin (indirekt)	> 1,2 mg/dl
Harnsäure	> 5 mg/dl ab der 32. SSW
Kreatinin	> 0,9 mg/dl
Eiweiß im Urin	$\geq$ 300 mg/24 h
Haptoglobin	Abfall unter Normbereich
Blutgerinnungsteste (Hinweis auf DIC)	Verlaufsbeobachtung
Fibrinogen	< 150 mg/dl

**Tab. 3. Relevante klinisch-chemische Laborparameter [1]**

Bei bekannter Hypertonie sollten je nach Grad die sonographischen Kontrollen ein- bis zweiwöchentlich durchgeführt werden, wobei dem kindlichen Wachstum aufgrund der erhöhten Gefahr von intrauteriner Wachstumsretardierung und der utero- und fetoplazentaren Flussverhältnisse zur Sicherstellung einer suffizienten fetalen Versorgung besondere Beachtung zu schenken ist. Ab dem Auftreten von höhergradig pathologischen Dopplerbefunden sind die Biometrie- und Dopplerwerte wöchentlich bis täglich zu erfassen, um den richtigen Entbindungszeitpunkt unter Berücksichtigung von Gestationsalter und medikamentöser Blutdruckeinstellung individuell festlegen zu können.

## **2.4 Fetale Überwachung**

Auf fetaler Seite stehen als Überwachungsparameter des gegenwärtigen kindlichen Zustandes und somit als Entscheidungskriterien zur Entbindung die Aussagen von Ultraschall, Dopplersonographie und Kardiotokographie (CTG) zur Verfügung.

Sonographisch erfolgt die Erfassung der biometrischen Daten des Feten, über dessen Wachstumsverlauf ein Nährstoff- beziehungsweise Sauerstoffmangel registriert werden kann. Zudem besteht die Möglichkeit, eine fetale Beeinträchtigung durch akute oder chronische Hypoxie mittels der Erstellung des Biophysikalischen Profils (BPP) abzuschätzen. Hier fließen die fetale Atemfrequenz, Kindsbewegungen, Muskeltonus und die Fruchtwassermenge mit ein. Letztere wird semiquantitativ ermittelt über die maximale Tiefe des größten Depots oder alternativ über den Amniotic Fluid Index (AFI), also die Summe der maximalen Depots der vier Uterusquadranten [58].

In der Dopplersonographie werden die Flusswerte der Umbilikalarterien und des Ductus venosus bestimmt. Die Einleitung der Geburt wird bei enddiastolischem Reverse-Flow, also der Flussumkehr in den Aa. umbilicales, empfohlen [59], eine dringliche Indikation zur Beendigung der Schwangerschaft besteht bei persistierend pathologischem Pulsatilitäts-Index des Ductus venosus.

Beobachtungsgegenstand der pränatalen Kardiotokographie (CTG) ist die kindliche Herzfrequenz. Bewertet werden Muster von basaler Herzfrequenz, Fluktuationen von Oszillationsfrequenz und Amplitude sowie mittel- und langfristige Veränderungen der Herzfrequenz im Sinne von Akzelerationen, Dezelerationen, Brady- oder Tachykardie in Relation zur Wehentätigkeit [58]. Die Beurteilung der pränatalen Kardiotokographie (CTG) ermöglicht die rechtzeitige Erkennung einer fetalen Asphyxie anhand dieser Herztonalterationen [60]. Direkt perinatal läuft die Überwachung des Feten primär mittels CTG, welches zu diesem Zeitpunkt noch durch die Möglichkeit der Fetalblutanalyse ergänzt wird.

Oben beschriebene fetale Überwachungsmethoden stehen nicht in Konkurrenz zueinander, sondern stellen eine sinnvolle Kombination dar. Mittels Dopplersonographie kann dabei eher die chronische Hypoxie des Feten festgestellt werden, die CTG-Aufzeichnung sowie das BPP ermöglichen die Erfassung eines akut auftretenden Sauerstoffmangels [58]. Die stationäre Überwachung einer manifesten Präeklampsie er-

fordert die wöchentliche bis tägliche Durchführung einer Dopplersonographie sowie die ein- bis dreimal tägliche Ableitung eines CTGs. Fetometrie und Bestimmung der Fruchtwassermenge sollten alle 10 bis 14 Tage erfolgen [1].

## **2.5 Behandlung bei Präeklampsie**

Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie ist die Entbindung. Diese resultiert teilweise in einer erheblichen Frühgeburtslichkeit, weshalb die Indikation sehr vorsichtig zu stellen ist, um das Risiko für Mutter und Kind weitestgehend zu limitieren.

Bis zur Indikation einer Entbindung erfolgt ein konservatives Management mittels oben beschriebener, engmaschiger Überwachung. Die medikamentöse Behandlung konzentriert sich auf die Symptome des mütterlichen Organismus, was die optimale Einstellung des maternalen Hypertonus und die Prophylaxe der Eklampsie wesentlich in den Vordergrund stellt.

Dabei ist in den meisten Fällen die stationäre Überwachung mit engmaschigen Kontrollen des Zustandes von Mutter und Kind unumgänglich. Bei Manifestation von Komplikationen im Sinne von weiterer Organbeteiligung wie dem Auftreten von Dyspnoe oder einer imminenten Niereninsuffizienz ist mindestens die Intensivbetreuung indiziert [61].

### **2.5.1 Medikamentöse Therapie**

Bei mildem bis mäßigem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus sowie Präeklampsie mit Blutdruckspitzenwerten von weniger als 170/100 mmHg ist durch antihypertensive Therapie kein besseres Outcome erreichbar, gemessen u. a. an fetaler Sterblichkeitsrate, Frühgeburtslichkeit, fetaler Wachstumsretardierung oder Entwicklung eines schwerwiegenden Hypertonus. Auch die Ausbildung einer Pfortpfgestose ist durch Gabe von Antihypertensiva nicht abzuwenden. Im Gegenteil erwies sich sogar eher ein nachteiliger Effekt mit einer erhöhten Rate kindlicher Wachstumsretardierungen und vermindertem Geburtsgewicht [62] bei lediglich geringem Nutzen auf mütterlicher Seite [61].

Dem gegenüber ist die antihypertensive Behandlung bei Blutdruckwerten ab 170/110 mmHg obligatorisch [63], da es dann direkte Schäden am Gefäßsystem abzuwenden

gilt, welche lebensbedrohliche Komplikationen wie Niereninsuffizienz, Herzinfarkt oder Hirnblutung der Mutter sowie Hypoxie nach sich ziehen können.

Therapieziel in der Akutbehandlung ist vornehmlich die Senkung des diastolischen Blutdruckwertes auf unter 100 mmHg, wofür die Wirkstoffe Nifedipin (Kalziumkanal-Blocker), Dihydralzin (Vasodilatator), und Urapidil ( $\alpha$ -Rezeptorblocker) zur Verfügung stehen. Zur längerfristigen Behandlung eignen sich aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils vor allem  $\alpha$ -Methyldopa als zentraler  $\alpha$ -Rezeptorantagonist [3]. Der systolische Blutdruck sollte jedoch nicht unter den Zielbereich von 140 - 155 mmHg gesenkt werden [15], da dies auch eine geringere Durchblutung der Plazenta und somit eine Unterversorgung des Feten nach sich ziehen würde. Daher sollte der Beginn einer antihypertensiven Therapie bei schwerer Präeklampsie auch initial unter fetaler CTG-Überwachung stattfinden, um eine akute fetale Gefährdung durch Blutdruckabfall wahrnehmen zu können [1].

Zur medikamentösen Prophylaxe einer Eklampsie wird in erster Linie Magnesiumsulfat verwendet. Von dessen bevorzugt zerebral vasorelaxierender Wirkung erwartet man sich ein geringeres Risiko zerebraler Ischämien durch die Dämpfung des bei Eklampsie-Patientinnen erhöhten zentralen Vasotonus [64]. Indiziert ist Magnesiumsulfat bei schwerer Präeklampsie, insbesondere bei zentralnervösen Symptomen. Es existieren jedoch keine einheitlichen Richtlinien, wann mit der Gabe begonnen werden soll [1]. Bei manifester Eklampsie wird ebenfalls Magnesiumsulfat eingesetzt. Das Antiepileptikum Phenytoin ist demgegenüber nur Mittel der 2. Wahl, es zeigte sich in der Prävention von Rekonvulsionen sowie auch hinsichtlich neonataler Ergebnisse unterlegen [65].

### **2.5.2 Entbindungsindikationen und -management**

Der Verlauf einer Präeklampsie ist ein dynamisches Geschehen, welches sehr individuell abläuft. Entscheidend ist das Erkennen des optimalen Entbindungszeitpunktes, da einerseits die maternale Morbidität und Mortalität mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung ansteigen, andererseits die kindliche Prognose vom Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt abhängt. Daraus ergeben sich mütterlicher- sowie kindlicherseits eine Reihe von Entbindungsindikationen, auf die es im Rahmen einer stationären Überwachung besonders zu achten gilt.



Als maternale Indikationen zur Entbindung gelten ernste Komplikationen [3]:

- therapierefraktäre Kopfschmerzen
- schwere Sehstörungen, Amaurose
- Eklampsie
- therapierefraktäre Oberbauchschmerzen
- disseminierte intravasale Gerinnung
- therapierefraktäre Oligurie
- Lungenödem
- therapierefraktäre, schwere Hypertonie

Die Entbindung kann gegen abwartendes Verhalten diskutiert werden bei:

- Nierenfunktionseinschränkungen
- Dyspnoe
- zentralen Symptomen
- HELLP-Syndrom

Kindliche Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung bei Präeklampsie sind [3]:

- hochpathologische Flussveränderungen im Ductus venosus
- wiederholt späte oder schwer variable Dezelerationen

Abgewartet werden kann gegebenenfalls bei:

- Zero-/Reverse-Flow in der A. umbilicalis
- abnehmende Kurzzeitvariationen im CTG
- Fruchtwasserindex < 2 cm

Wird die stationäre Betreuung zwischen 24 + 0 und 34 + 0 Schwangerschaftswochen notwendig, sollte prophylaktisch die Gabe von 2 x 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 Stunden zur Lungenreifeinduktion des Feten und zur Reduktion von intraventrikulären Blutungen und periventrikulärer Leukomalazie erfolgen [66].

Nach abgeschlossenen 37 Schwangerschaftswochen, also bei erreichter Reife des Kindes, ist bei Diagnose einer Präeklampsie die Indikation zur Entbindung gegeben. Bei schwerer Verlaufsform ist die Geburtseinleitung spätestens nach vollendeter 34. SSW angebracht [67].

## **2.6 Nachbetreuung und Prognose**

Unmittelbar postpartal muss angepasst an den Schweregrad der Erkrankung aus dem Formenkreis der SIH eine intensivierete Überwachung von Blutdruck und Symptomen erfolgen, um eine Exazerbation oder ein postpartales Auftreten eines HELLP-Syndroms oder einer Eklampsie zu erkennen. Unter der Geburt wird häufig intravenöse Flüssigkeit substituiert, postpartal findet eine Mobilisation von Volumen aus dem Extrazellularraum statt. Es sollte daher auf eine Flüssigkeitsbilanzierung geachtet werden, da bei Präeklampsie aufgrund der anormalen Kapillarpermeabilität und bei beeinträchtigter Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenödems und einer hypertensiven Krise besteht [15].

Bei den meisten Patientinnen mit Schwangerschaftsinduzierter Hypertonie normalisiert sich der Blutdruck innerhalb der ersten Woche postpartum, bei Präeklampsie hingegen dauert dies häufig länger [68]. Auffällig ist bei manchen Patientinnen ein Wiederanstieg des postpartal zunächst gefallenen Blutdruckes nach etwa drei bis sechs Tagen [69]. Spätmanifestationen von Eklampsie konnten noch bis zu einem Monat postpartum verzeichnet werden, auch in bis dahin unauffälligen Patientinnen [70]. Bevor symptomfreie Patientinnen bei gut eingestelltem Blutdruck nach Hause entlassen werden, sollten sie daher gut über Warnsymptome aufgeklärt und zur Blutdruck-Selbstmessung instruiert werden.

Bei der Präeklampsie handelt es sich prinzipiell um einen komplett reversiblen Symptomkomplex, Bluthochdruck und Proteinurie bilden sich meistens auch bei einer erst postpartalen Manifestation bis spätestens drei Monate nach Entbindung zurück [3]. In

der Regel kann die medikamentöse antihypertensive Therapie bis sechs Wochen postpartal ausgeschlichen werden. In etwa 8 % der Fälle liegt eine Persistenz oder noch nicht diagnostizierte Grunderkrankung im Sinne eines Hypertonus oder einer renalen Funktionsstörung vor [71]. Falls die Proteinurie oder der Hochdruck noch über vier Monate post partum fortbestehen, ist es wahrscheinlich, dass die Schwangerschaft das Vorliegen einer chronischen Erkrankung demaskiert hat [3]. Insbesondere bei einer bereits früh in der Schwangerschaft aufgetretenen Manifestation ist an diesen Verlauf zu denken [72]. Weiterhin muss auf eine fortwährende Mikroalbuminurie geachtet werden, da das gleichzeitige Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie einen kardialen Risikofaktor darstellt [73]. Diese Erkrankungen nimmt die Patientin selbst kaum wahr, daher sollte eine internistische und nephrologische Nachbetreuung eingeleitet werden.

Auch neurologisch bilden sich aufgetretene Symptome ebenso wie pathologische Befunde in EEG und neuroradiologischen Verfahren in der Regel vollständig zurück [32]. Auch bei neurologisch unauffälligen Patientinnen konnten reversible Dichteänderungen im cMRT nachgewiesen werden. In wenigen Fällen jedoch persistieren solche pathologischen Korrelate, auch können im Verlauf durch zerebrale Einblutungen oder Hypoxie entstandene Veränderungen fokale und generalisierte zentralnervöse Symptome hervorrufen [30], weshalb gegebenenfalls auch neurologische Weiterbetreuung angeschlossen werden sollte.

## **2.7 Präventive Maßnahmen**

Der einzige evidenzbasierte Ansatz zur Prävention einer Präeklampsie ist die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) bereits im 1. Trimenon, wenn bei der Patientin durch Zustand nach Präeklampsie oder IUGR in vorangegangener Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie vorliegt [1, 74]. Der Wirkungsmechanismus von ASS basiert auf der irreversiblen Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, welches unter anderem das Schlüsselenzym zur Synthese des für die Pathogenese der Präeklampsie wichtigen Thromboxans ist. Bei der Präeklampsie liegt bereits vor Symptomentwicklung eine thrombozytäre Hyperaktivität vor, wodurch das vasokonstriktorische Thromboxan vermehrt freigesetzt wird. Dieser Mechanismus kann also durch eine ASS-Prophylaxe unterbunden werden, Studien

zufolge reduziert sich das Präeklampsierisiko darunter um 17 %, die perinatale Mortalität sinkt um 14 % [75].

Die prophylaktische Therapie ist jedoch nicht bei jeder Patientin gleich wirksam. Speziell bei Schwangeren mit bekannten chronischen Grunderkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Prognose. Die hier vorherrschenden Pathomechanismen der Präeklamsiemanifestation sind bei diesem Patientinnenkollektiv nicht auf eine erhöhte Thromboxan-Freisetzung zurückzuführen. Sowohl Patientinnen mit bekannter Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie oder auch fetaler Wachstumsretardierung in der Vorgeschichte als auch solche mit auffälliger Dopplersonographie im 2. Trimenon profitieren jedoch deutlich von dieser präventiven Maßnahme [76, 77].

Weitere präventiv-therapeutische Ansätze wie die Gabe von Vitamin C und E als antioxidative Substanzen, der Supplementierung von Kalzium und Magnesium sowie einer Umstellung der Ernährungsweise bleiben in den publizierten Studien ohne Effekt auf das Schwangerschafts-Outcome [78, 79].

### **3. Dopplersonographie in der Schwangerschaft**

#### **3.1 Grundlagen der Dopplersonographie**

Die sonographische Messung von Blutfluss und dessen Geschwindigkeit wurde Anfang der siebziger Jahre mit der Entwicklung des eindimensionalen continuous-wave-Verfahrens (CW) durch L. Pourcelot etabliert [80]. 1977 hielt dieses auf der B-Bild-Sonographie basierende Impuls-Echo-Verfahren Einzug in die Pränatalmedizin, womit es möglich wurde, den utero- und fetoplazentaren Kreislauf nicht-invasiv zu untersuchen. Anfang 1980 gelang es zunehmend, fetale Anoxie durch Duplex-Untersuchungen zu erkennen [81].

Der Blutstromgeschwindigkeitsmessung zugrunde liegt der Doppler-Effekt, erstmals beschrieben vom österreichischen Physiker und Mathematiker Christian Doppler im Jahre 1842. Dieser beruht auf der Veränderung der gemessenen Frequenz einer Welle bei relativ zueinander stattfindender Bewegung von Quelle und Betrachter. Auf die Dopplersonographie bezogen bedeutet dies, dass die vom Schallkopf des Ultraschall-

gerätes erzeugte Welle beim Auftreffen auf die korpuskulären Anteile des Blutstroms je nach deren Geschwindigkeit und Richtung eine Änderung der Frequenz erfährt, welche nun als Echosignal zum Schallkopf zurückgesandt und somit detektiert werden kann. Das reflektierte Signal ist nun um eine bestimmte Frequenz  $\Delta f$  im Vergleich zur ausgesandten Frequenz verschoben, diese nennt sich Dopplervershift [82].

Bei der Dopplersonographie wird mit dem pulsed-wave-Verfahren (PW) dasselbe piezoelektrische Element alternierend als Sender und Empfänger verwendet, wobei ein Zeitfenster als Weiche eingesetzt wird, um die Signale voneinander zu trennen. Dafür wählt der Untersucher vorher eine bestimmte Eindringtiefe als definiertes Dopplerfenster (sample volume) auf einem Gefäßausschnitt, sodass nur die Schallwellen erkannt werden, die mit einer idealisierten Ausbreitungsgeschwindigkeit aus eben jenem Gefäß stammen. Mit dem spektralen PW-Doppler erhält man so den zeitlichen Verlauf der Geschwindigkeitsverteilung an genau einem Messort [82].

Als Duplexsystem wird die Kombination aus herkömmlichem B-Bild und der gepulsten Dopplersonographie bezeichnet. Das so genannte „color flow mapping“-Verfahren ermöglicht die Darstellung selbst kleiner Gefäße wie den Aa. arcuatae, die Farbkodierung gibt Aufschluss über die Flussrichtung des Blutstroms, der sich simultan zu den umliegenden Weichteilen darstellen und beurteilen lässt. Die auf den Schallkopf und somit den Betrachter zulaufende Flussrichtung wird hierbei üblicherweise rot kodiert, sich in Gegenrichtung bewegendes Blut erscheint in blauer Farbe, die Helligkeit des Farbtons erlaubt Rückschluss auf die Geschwindigkeit.

Die physikalischen Gegebenheiten im Gefäßlumen bedingen unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten der einzelnen Erythrozyten, durch deren Verteilung man im zeitlichen Verlauf eine Mischung an Dopplerfrequenzverschiebungen erhält. Dieses Spektrum kann durch das Anlegen der Hüllkurve nach Verteilung und Amplitude analysiert werden. Ergebnis dieser Analyse ist ein Dopplerspektrum, dargestellt als Frequenz-Zeit-Diagramm, worauf wiederum die Ermittlung und Quantifizierung der Flussgeschwindigkeiten und die Berechnung von Widerstandswerten basiert. Bei bekanntem Insonationswinkel kann das systolische (S) und das enddiastolische Geschwindigkeitsmaximum (D) ermittelt werden, über mehrere kardiale Zyklen hinweg ergibt sich die mittlere Maximalgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) im Volumenelement. Es besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Erythrozyten-

geschwindigkeit und Gefäßwiderstand, was bedeutet, dass eine niedrige diastolische Geschwindigkeit auf einen hohen placentaren Widerstand deutet und umgekehrt [82].

Zur Vergleichbarkeit haben sich verschiedene Indizes etabliert, durch die die Beurteilung peripherer Gefäßwiderstände vereinheitlicht wird. Der Pulsatilitäts-Index PI [83] bezieht sich auf die Funktion der arteriellen Blutflussgeschwindigkeit, er quantifiziert die Pulsatilität der zweidimensionalen Hüllkurve. Der original 1971 von Gosling entwickelte PI war äußerst komplex, heute bedient man sich daher im Klinikalltag einer vereinfachten Form. Hier errechnet sich der PI winkelunabhängig aus der Differenz vom Maximum der Frequenzverschiebung in der Systole (A) und dem Minimum der Frequenzverschiebung in der Enddiastole (B), dividiert durch die mittlere Maximalgeschwindigkeit  $V_{\text{mean}}$  [84].

$$\text{Pulsatilitäts-Index (PI)} = A - B / V_{\text{mean}}$$

Weiterhin werden die ebenso winkelunabhängigen Indizes Resistance-Index (RI), also der Gefäßwiderstands-Index, und die A/B-Ratio [85] verwendet, deren Aussagekraft etwa der des PI entsprechen. Bei hochpathologischen Werten stoßen diese Indizes jedoch an ihre Grenzen, da bei diastolischem Nullfluss der RI immer gleich eins ist und eine Flussverminderung in den negativen Bereich nicht mehr erfasst werden kann [84].

$$\text{Resistance-Index (RI)} = A - B / A$$

$$\text{A/B-Ratio} = A / B$$

Pulsatilitäts-Index, Resistance-Index und A/B-Ratio haben sich in der Praxis als gleichwertige Parameter erwiesen, deren Anwendung sich vor allem nach Ausbildung und Präferenz des Untersuchers richtet. In der vorliegenden Arbeit wurde der Pulsatilitäts-Index verwendet.

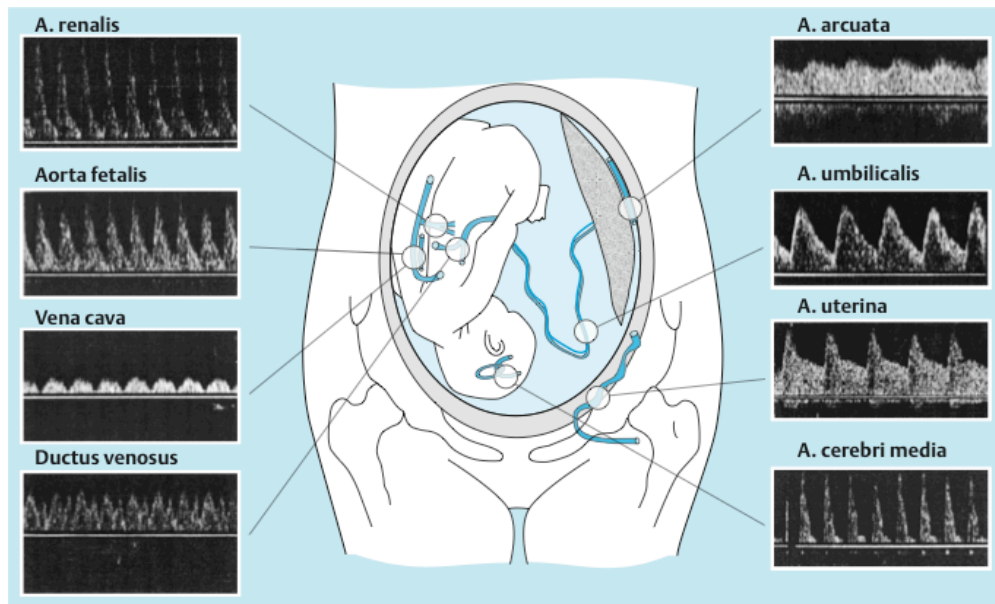


Abb. 2. Physiologische Dopplersonogramme in uteroplazentaren und fetalen Gefäßen ([86])

### 3.2 Dopplersonographie der Aa. uterinae

Instrument zur Überwachung der uteroplazentaren Strömungsverhältnisse ist die Analyse der Blutströmungsgeschwindigkeiten in den Uterinarterien, welche eine Beurteilung der Impedanz, also des Gesamtwiderstandes der uteroplazentaren Durchblutung, ermöglicht [87]. In der Frühschwangerschaft besteht ein hoher Widerstand, der sich in einem stark pulsatilen Charakter der Flusskurve darstellt. Zu dieser Zeit machen sich erste physiologische Veränderungen des plazentaren Gefäßbettes, bedingt durch die invadierenden Trophoblasten und die Zunahme der Gefäßlumina an den Aa. uterinae, bemerkbar. Diese Veränderungen stehen direkt mit der Impedanz in Zusammenhang, die durch die oben beschriebenen Widerstandsindizes ausgedrückt wird und in der Hüllkurve des Blutflusses als systolisch-diastolische Geschwindigkeitsänderung erkennbar wird [84]. Während des 1. Trimenon nimmt die Absolutgeschwindigkeit des Blutflusses in den Aa. uterinae stetig zu, um die suffiziente Steigerung des Flussvolumens im Verlauf der Schwangerschaft zu gewährleisten. Das Sinken des Widerstandes im uterinen Gefäßbett setzt sich bis zur abgeschlossenen endomuskulären Invasion der Spiralarterien durch die Trophoblastenzellen kontinuierlich bis zwischen 20 und 22 SSW fort. Ab 25 SSW mit Beginn des 3. Trimenons ist das Flussmuster nunmehr schwach pulsatil ausgeprägt. Nun lassen sich sonographisch deutlich erhöhte Geschwindigkeiten in den Uterinarterien ableiten, einerseits absolut und andererseits auch relativ von Diastole zur Systole, die charakteristische Hüllkurve weist einen langen, hohen diastolischen Anteil anschließend an einen vergleichsweise kurzen systoli-

schen Peak auf. Als pathologisch definiert sind Widerstandsindizes oberhalb der 95. Perzentile in Relation zur Referenzkurve, wohingegen Feten, deren Werte unterhalb der 5. Perzentile liegen, nicht als einem höheren Risiko exponiert gelten. Zur Erfassung der uteroplazentaren Durchblutung im Gesamten ist die jeweilige Beurteilung beider Uterinarterien im Kontext notwendig, da sich etwa eine lateral angelegte Plazenta in einem diesseitig niedrigen, auf der gegenüberliegenden Seite jedoch erhöhten Widerstand ausdrücken kann. Prognostisch relevant ist in einem solchen Fall der deutlich geringere Widerstand auf der Seite der Plazentalokalisation.

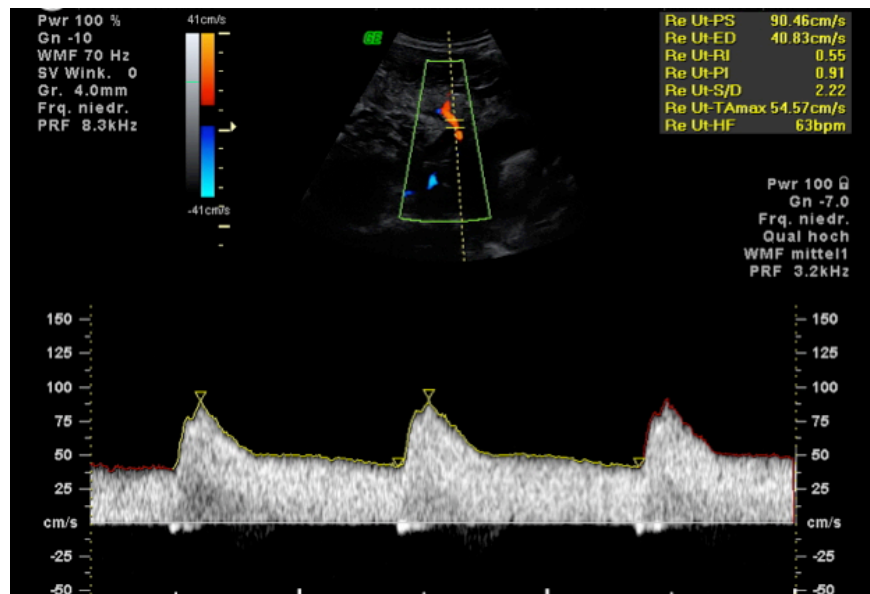


Abb. 3. Physiologisches Strömungsprofil der A. uterina in der 22. SSW

Durch die Reflexion der beim Schluss der Aortenklappe entstehenden Pulswelle im Blutstrom durch das uteroplazentare Gefäßbett tritt vor der 20. SSW physiologisch eine postsystolische Einziehung in der Flusskurve als Ausdruck der noch unvollständigen Trophoblasteninvasion auf. Dieses als Notch bezeichnete Phänomen persistiert im Zeitraum zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche nur noch in etwa der Hälfte der zu untersuchenden Patientinnen und lässt sich im Regelfall im weiteren Verlauf der Schwangerschaft aufgrund der verringerten Widerstände nicht mehr darstellen [88]. Eine über die 24. SSW hinaus nachweisbare postsystolische Inzisur folgt einer unzureichenden Trophoblasteninvasion und geht ebenso wie ein erhöhter Pulsatilitäts-Index mit einer gesteigerten Inzidenz von Präeklampsie, Wachstumsretardierung und fetaler Hypoxie einher [89, 90].



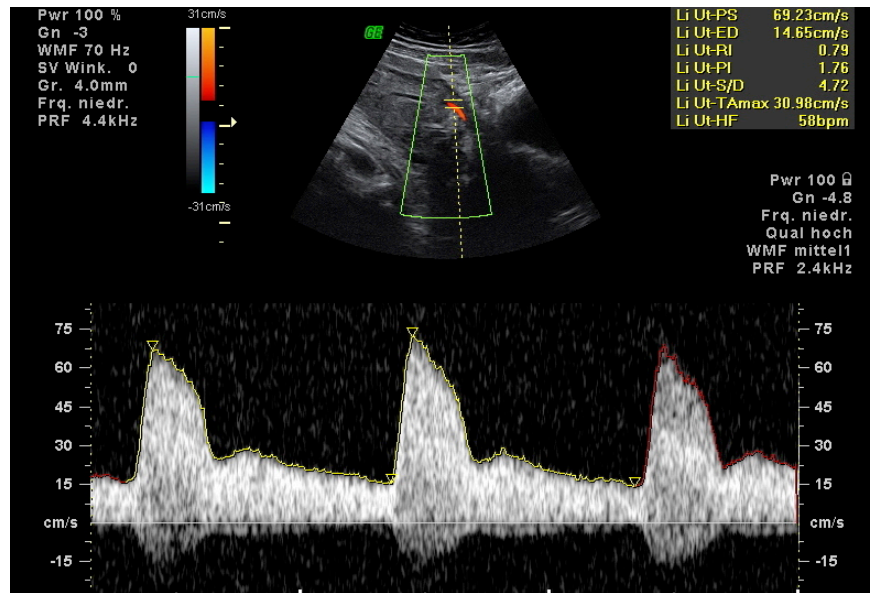


Abb. 4. Plazentare A. uterina in der 25. SSW mit persistierendem Notch

### 3.3 Dopplersonographie der A. umbilicalis

Die fetale Versorgung wird primär anhand des Strömungsmusters in einer der beiden Aa. umbilicales dokumentiert, durch welche sich die Perfusionsverhältnisse der Plazenta in Summation darstellen lassen. Das Dopplersignal der Nabelarterie ist eher gering pulsatil. Die diastolischen Blutströmungsgeschwindigkeiten nehmen im Verlauf der Schwangerschaft anteilmäßig zu, physiologischerweise steigt die positive Strömung in der Diastole bis zum zweiten Trimenon an [86]. Der maximale enddiastolische Fluss nimmt von der 20. bis zur 40. SSW von 30 % auf 50 % des systolischen Maximums zu.

Der früheste Zeitpunkt, zu dem eine Darstellung des Blutflusses in den Arterien der Nabelschnur möglich wird, ist die 7. Schwangerschaftswoche, nach der der systolische Maximalfluss stetig zunimmt. Ab der 12. bis 14. SSW ist auch der eingangs noch nicht ableitbare enddiastolische Fluss fortwährend darzustellen [91]. Aufgrund der Entwicklung des Gefäßbaumes und mit entsprechender Reifung von dessen Tertiärzotten nimmt der periphere Widerstand im Verlauf des ersten Trimenon kontinuierlich ab, resultierend in einer Zunahme der enddiastolischen Flüsse der A. umbilicalis relativ zur Systole und sich parallel dazu in den fallenden Werten der Widerstandsindizes PI, aber auch RI widerspiegelnd [82].

Charakteristischerweise zeichnet sich die sägezahnartige, monomorphe Normalkurve des Blutflusses der Nabelschnurarterie durch einen steilen Geschwindigkeitsanstieg

während der Systole und einen etwas weniger abschüssigen Verlauf binnen der Diastole aus, physiologischerweise wird der Nullpunkt nicht erreicht, typisch ist auch die relativ zu anderen arteriellen Gefäßen breite Ausprägung der Systole, beurteilt wird die systolisch-diastolische Variabilität.

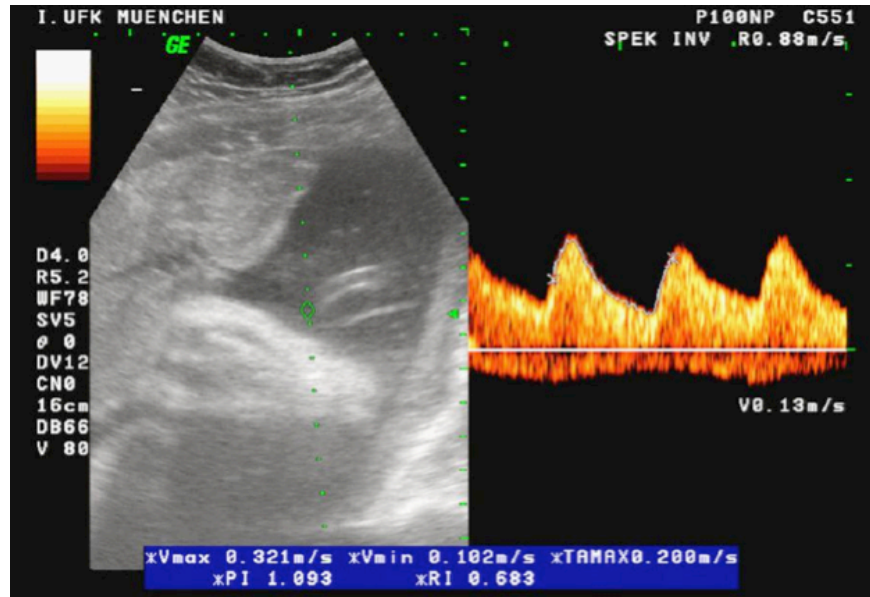


Abb. 5. Physiologischer Fluss in der A. umbilicalis

Die Referenzkurve des Normalverlaufs des Pulsatilitäts-Indexes während der Schwangerschaftsentwicklung ist in Abbildung 6 dargestellt. Auch hier gelten Werte oberhalb der 95. Perzentile als pathologischer Befund, während unterhalb der 5. Perzentile klinisch keine Relevanz zu erwarten ist [92].

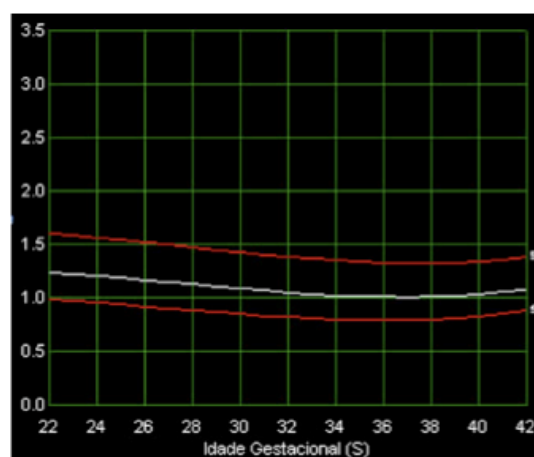


Abb. 6. Referenzkurve Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis (5./50./95. Perzentile)

Pathologische Messwerte der Widerstandsindizes der A. umbilicalis präsentieren sich bei morphologischen Veränderungen im fetoplazentaren Gefäßbett, welche unter anderem durch Infarzierungen, Fibrosen oder zu kleiner Plazentaanlage hervorgerufen

werden und in einer reduzierten Plazentaperfusion resultieren. Diese Befunde müssen in einem deutlichen Ausmaß vorhanden sein, um zu einer Reduktion der enddiastolischen Strömung zu führen [93]. Diese Abnahme kann in einem enddiastolischen Nullfluss (enddiastolischen Absent-Flow) resultieren oder sogar einen enddiastolischen Umkehrfluss (Reverse-Flow) zur Folge haben.

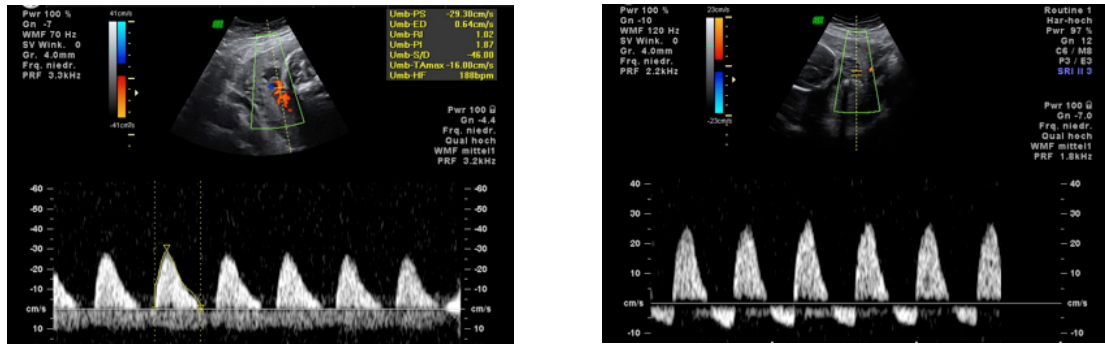


Abb. 7. ARED (absent or reverse enddiastolic) -Flow der A. umbilicalis

Diese pathologischen Flow-Muster gehen mit einem erhöhten fetalen Risiko einher und spiegeln die plazentare Pathologie auf fetaler Seite bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie wieder [94].

## 4. Wachstumsfaktoren

Die Angiogenese, also die Neubildung von Blutgefäßen, wird durch das Zusammenspielen verschiedener auf das Endothel mitogen oder chemotaktisch wirkender Peptide kontrolliert. Diese Wachstumsfaktoren bilden eine heterogene Untergruppe innerhalb der Zytokine, einer Familie sezernierter Signalproteine, die charakteristischerweise mit spezifischen zellulären Rezeptoren reagieren und darüber Einfluss auf die Regulation von Wachstums-, Regenerations- und Differenzierungsprozessen nehmen [6].

Bei Präeklampsie ist das physiologische Equilibrium der pro- und antiangiogenetischen Faktoren zugunsten derjenigen, die ein suffizientes Einwachsen der Gefäße in die Plazenta stören, verschoben, also zu Ungunsten der Angiogenese [6].

### 4.1 VEGF und PlGF

Zu den Faktoren, die Angiogenese und Endothelzellproliferation stimulieren, gehören VEGF (vascular endothelial growth factor) und PlGF (placental growth factor), wel-

che zusammen mit den bislang identifizierten weiteren vier Glykoproteinen die VEGF-Familie bilden.

#### **4.1.1 Struktur und Expression von VEGF und PlGF**

Zu dieser Familie zählen außer dem zuerst entdeckten VEGF-A165 und PlGF auch noch die VEGF-Isoformen VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und VEGF-E, welche durch alternatives Exon-Splicing entstehen und aus jeweils 121, 145, 189 und 206 Aminosäuren zusammengesetzt sind. Als Genlokus wurde das Chromosom 6p21.3 identifiziert. Das Glykoprotein vascular endothelial growth factor (VEGF) ist ein antiparalleles, über eine Disulphid-Brücke gebundenes Homodimer von 46 kDa Größe [95].

Das dimere Glykoprotein PlGF hat eine Größe von 45 bis 50 kDa und weist eine mit VEGF zu 53 % identische Aminosäuresequenz auf. Es wurden bislang vier verschiedene Isoformen PlGF-1, PlGF-2, PlGF-3 und PlGF-4 identifiziert, welche durch alternatives Splicing der reifen mRNA entstehen [96]. Anders als für VEGF existiert für PlGF mit Flt-1 in seiner löslichen (s-Flt-1) und seiner endothelständigen Form nur ein einziger Ligand.

Beide Faktoren werden in der Plazenta exprimiert, wobei im Zytotrophoblasten die VEGF-Expression dominiert [97], während sich PlGF vorwiegend im Synzytiotrophoblasten, also in direktem Kontakt mit dem mütterlichen Blutkreislauf findet [98].

#### **4.1.2 Wirkung von VEGF und PlGF**

Das in hypoxischer Umgebung auf Genebene hochregulierte VEGF wirkt autokrin auf die Endothelzelle, es stimuliert dabei die Angiogenese und erhöht die Gefäßpermeabilität, woher auch die frühere Bezeichnung „vascular permeability factor“ stammt [99].

Der proangiogenetische Effekt von VEGF wird vor allem über die Bindungen an den Rezeptor VEGFR-2 auf der Endothelzellmembran vermittelt. VEGF bindet größtenteils an VEGFR-1 (Flt-1), welcher lediglich vergleichsweise geringe Tyrosinkinase-Aktivität besitzt und somit eher als Reservoir für VEGF dient. Flt-1 dient gleichzeitig als einziger Rezeptor für PlGF. Wird PlGF vermehrt produziert, besetzt es die Rezeptorstellen von Flt-1, das „gespeicherte“ VEGF wird freigesetzt und kann nun vermehrt

über VEGFR-2 seine Wirkung entfalten, die Angiogenese wird gefördert. Somit haben VEGF und PlGF, obwohl sie um die gleichen Rezeptorstellen konkurrieren, beide proangiogenetische Wirkung.

#### **4.1.3 VEGF und PlGF bei Präeklampsie**

Die mittlere Serumkonzentration von PlGF im mütterlichen Serum steigt physiologischerweise bis zur 30. Schwangerschaftswoche von  $\leq 50$  pg/ml auf  $> 500$  pg/ml an [100]. VEGF wird hierdurch vermehrt von seinem Rezeptor Flt-1 verdrängt und steht vermehrt für VEGFR-2 zur Verfügung, um über diesen Rezeptor die Angiogenese zu stimulieren. Diese Zunahme an PlGF ist bei Patientinnen mit Präeklampsie bereits in der Frühschwangerschaft stark eingeschränkt [100], woraus eine geringere Interaktion zwischen VEGF und VEGFR-2 und somit auch eine vermindert stimulierte Angiogenese resultiert [101]. Eine geringere Konzentration von PlGF ist bei schwerem Krankheitsverlauf bereits zwischen der 21. und 25. Schwangerschaftswoche messbar [102].

#### **4.2 sFlt-1**

Zu den Rezeptoren der VEGF-Familie werden die beiden vorwiegend endothelständig vorkommenden Proteine VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) sowie auch VEGFR-3 (Flt-4) gezählt, welche alle der Rezeptoren-Superfamilie der Tyrosinkinasen angehören und von denen VEGFR-1 seinen Liganden VEGF mit der weitaus höchsten Affinität bindet [103].

##### **4.2.1 Struktur und Expression von sFlt-1**

Das Gen für Flt-1 wurde erstmals 1990 von Shibuya et al. aus der cDNA-Bank der menschlichen Plazenta isoliert und das Produkt aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zur Fms-Familie als Fms-like tyrosine kinase-1 benannt [104]. Das humane Flt-1 enthält in seiner extrazellulären Region sieben immunglobulinartige Domänen im Vergleich zu den in der Struktur der Fms-Familie lediglich fünf vorhandenen entsprechenden Domänen.

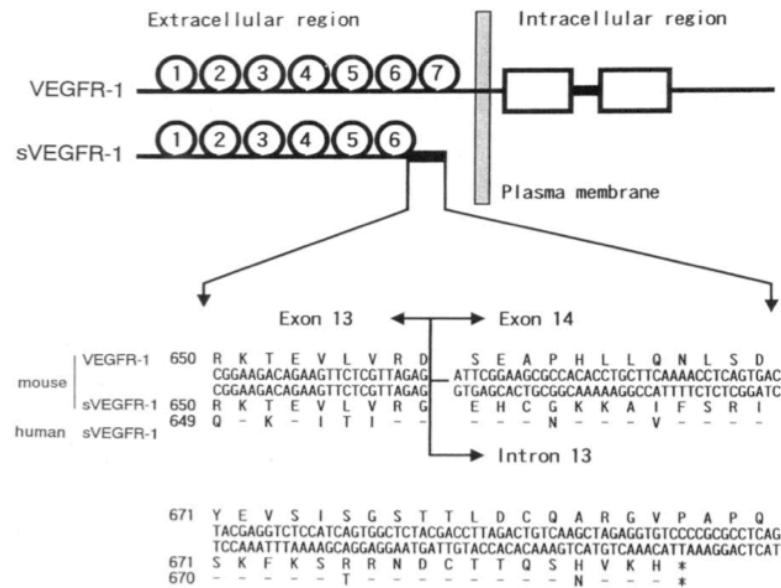


Abb. 8. Splicing-Varianten von Flt-1 [105]

Durch alternatives Splicing werden in der Plazenta und in den Endothelzellen der Umbilikalvene zwei bedeutende mRNA-Varianten von jeweils 3,0 und 2,4 kbp Größe [104] exprimiert, welche für die lösliche Form soluble Flt-1 (sFlt-1) kodieren. Diese besteht aus der ersten bis sechsten immunglobulinartigen Domäne und 31 zusätzlichen Aminosäuren, welche von einer Intron-Sequenz in der terminierenden Carboxyl-region abgeleitet werden [106].

Wie aus Abbildung 8 ersichtlich, wurde dieselbe Sequenz ebenso in Mäusen gefunden, was darauf hinweist, dass es sich bei der Kurzform der mRNA nicht etwa um eine Nonsense-Sequenz handelt, sondern das VEGFR-1-Gen tatsächlich für zwei Polypeptide kodiert, namentlich VEGFR-1, ein Membranprotein voller Länge, und lösliche VEGFR-1, der löslichen Variante des VEGF bindenden Proteins [105]. Die Expression von VEGFR-1 wird in vivo wie in vitro in hypoxischer Umgebung hochreguliert.

#### 4.2.2 Wirkung von sFlt-1

VEGFR-2 ist der Rezeptor, der die eigentliche mitogene und angiogene Wirkung von VEGF auf die Endothelzelle überträgt. VEGFR-1 (Flt-1) hingegen wird aufgrund seiner geringen Tyrosinkinase-Aktivität eher als Scheinrezeptor oder, wie oben beschrieben, als Reservoir für VEGF angesehen. Flt-1 besitzt jedoch eine gegenüber VEGFR-2 höhere Affinität zu VEGF, wodurch es erst durch eine Steigerung der

PlGF-Freisetzung und somit Verdrängung von VEGF von Flt-1 zu einer vermehrten Interaktion von VEGF und seinem wirkungsvermittelnden Rezeptor VEGFR-2 kommt [101].

In situ Hybridisierung bei Mäusen ergab, dass sich kurze VEGFR-1 mRNA ab Mitte der Schwangerschaft vorwiegend und in zunehmender Zahl in der Trophoblastenschicht präsentierten, während das endothelständige Pendant bereits in der sehr frühen Schwangerschaft nachweisbar ist [107]. Aufgrund der gleich hohen Affinität von VEGF zu sowohl der löslichen als auch der endothelständigen Form seines Rezeptors bedeutet eine Veränderung deren Verhältnisses zugunsten von sFlt-1, dass der Weg der Signaltransduktion in die Zelle sowohl über VEGFR-2 als auch über Flt-1 entsprechend weniger besritten wird. Somit nimmt soluble Flt-1 im Verlauf der Schwangerschaft Einfluss auf die ablaufenden angiogenetischen Prozesse durch die gegenüber VEGF antagonistische Wirkung auf die Endothelzelle [108]. sFlt-1 ist also ein weiterer Baustein zur Modulation der biologischen Aktivität von VEGF und PlGF.

#### **4.2.3 sFlt-1 bei Präeklampsie**

Viele Studien zeigten bereits, dass bei Auftreten einer Präeklampsie im Verlauf der Schwangerschaft PlGF ebenso wie sFlt-1 im mütterlichen Blut in veränderter Konzentration vorliegen. Messbar werden diese Veränderungen etwa 5 - 6 Wochen vor Manifestation der Erkrankung, beginnend ab der 25. SSW [109-111], Konzentrationsveränderungen von PlGF wurden bereits in der 14. SSW nachgewiesen [109]. Dabei verschiebt sich deren Verhältnis stark zugunsten des exzessiv anfallenden sFlt-1, dessen inhibitorischer Effekt auch nicht durch vermehrt zirkulierendes VEGF und PlGF oder den endothelständig vermehrt vorhandenen Rezeptor VEGFR-1 kompensiert werden kann [108].

Experimentell bestätigte sich die Theorie, dass das in präeklampsischen Plazenten vermehrt vorhandene sFlt-1 an VEGF und PlGF bindet, dadurch die zelluläre Antwort auf frei zirkulierendes VEGF entkräftet und so die für eine physiologische Angiogenese notwendige Zellmigration reduziert. Aus diesen Vorgängen resultiert ein Netzwerk unvollständig ausgebauter und enger Gefäße innerhalb der Plazenta, die lediglich eine unzureichende Versorgung des Feten zulassen [108].

In vivo Versuche an Ratten demonstrierten den Zusammenhang von erhöhtem sFlt-1 in der Schwangerschaft und der endothelialen Dysfunktion, welche in Hypertension, Proteinurie und glomerulärer Endotheliose, kurz, dem klinischen Erscheinungsbild der Präeklampsie resultiert. Der Abfall der erhöhten systemischen Konzentration an sFlt-1 korreliert auch klinisch mit dem Rückgang der Symptome der Präeklampsie ab dem Zeitpunkt der Entbindung [40].

### **4.3 Soluble Endoglin**

Mit soluble Endoglin [112], einem von der Plazenta stammenden TGF- $\beta$ -Korezeptor fand sich ein weiterer Faktor, der bei präeklampsischen Patientinnen im Serum erhöht vorliegt. Die Höhe der Konzentration korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung und fällt direkt nach Entbindung ab. Es wird davon ausgegangen, dass sEng zusammen mit sFlt-1 zum Pathomechanismus beitragen, welcher ursächlich hinter der Entwicklung einer Präeklampsie steht [43].

#### **4.3.1 Struktur und Expression von Soluble Endoglin**

Proteine aus der Zytokin-Superfamilie von transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) steuern mannigfaltige zelluläre Reaktionen wie Proliferation, Differenzierung, Migration und Apoptose. Sie sind potente Regulatoren von Neubildung und Umbau auf vaskulärer Ebene und spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung von Arteriosklerose und Stenosierung von Gefäßen [113]. Sie wirken auf die Zelle, indem sie an einen heterodimeren Komplex aus den beiden transmembranen Serin-/Threonin-Kinasen TGF- $\beta$ -Rezeptor Typ I (T $\beta$ RI) und Typ II (T $\beta$ RII) binden, wobei die Phosphorylierung und somit Aktivierung des T $\beta$ RI durch den ständig aktiven T $\beta$ RII induziert wird. Das extrazellulär provozierte Signal wird daraufhin teilweise durch eine vom aktivierten T $\beta$ RI ausgehende Phosphorylierung von Proteinen aus der Smad-Familie intrazellulär zum Nukleus weitergeleitet [114, 115].

Der Rezeptorkomplex der Zellmembran besteht zudem noch aus zwei weiteren Transmembranproteinen, den beiden Co-Rezeptoren Endoglin und Betaglykan. Diese enthalten bestimmte Homologien in den Aminosäuresequenzen ihrer großen extrazellulären Domänen sowie ihrer serin- und threoninreichen zytoplasmatischen Abschnitte. Im Gegensatz zu Endoglin, welches vorwiegend und in großer Zahl auf der



Endothelzelloberfläche exprimiert wird, ist Betaglykan hier jedoch nur in geringem Maße lokalisiert. In Anwesenheit der TGF- $\beta$ -Rezeptoren Typ I und Typ II bindet Endoglin unter anderem TGF- $\beta$ 1 und TGF- $\beta$ 3 mit hoher Affinität, nicht jedoch TGF- $\beta$ 2, und wirkt auf die von TGF- $\beta$ 1 abhängige Zellreaktion modulierend [116].

Endoglin (Eng), welches sich auch hinter der Abkürzung CD105 verbirgt, ist ein homodimeres 180 kDa Typ I Integralmembran-Glykoprotein, dessen genetische Codierung auf Chromosom 9q33.34 lokalisiert ist [117]. Es ist aufgebaut aus einer über Disulfid-Brücken gebundenen extrazellulären Region von 561 Aminosäuren, einer hydrophoben, 25 Aminosäuren langen transmembranen Domäne und einem konstitutiv phosphorylierten zytoplasmatischen Anhang von 47 Aminosäureresten. Die Differenz zwischen den beiden gefundenen Splicingvarianten S und L liegt in der Länge der zuletzt aufgeführten Regionen. Die kürzere Version Endoglin-S enthält insgesamt 600 Aminosäuren, 14 davon bilden den zytoplasmatischen Teil. Die längere L-Form ist aus 633 Aminosäuren aufgebaut, wovon 47 Aminosäuren auf den zytoplasmatischen Anteil fallen. An der Frage nach dem Bestehen eines funktionellen Unterschieds zwischen den beiden Varianten wird momentan noch geforscht. Endoglin enthält ein RGD Tripeptid (Arg-Gly-Asp) an der Stelle 374 bis 376, welches eine tragende Erkennungsfunktion in der Zelladhäsion inne hat. Diese Sequenz findet sich vorwiegend auf Proteinen der extrazellulären Matrix die Zelloberflächenrezeptoren der Familie der Integrine gebunden hat, welche bei Prozessen, die das Endothelium involvieren wie Inflammation, Hämostase und Thrombosierung, große Relevanz besitzen [118].

Das durch Hypoxie induzierbare TGF- $\beta$ 1 scheint abhängig von dessen Konzentration auf die Endothelzelle verschiedene Wirkungen auszuüben, es wurden in vitro sowohl positive als auch negative Effekte auf deren Proliferationsvermögen nachgewiesen. Niedrige Dosen an TGF- $\beta$ 1 wirken stimulierend, eine große Menge des Zytokins eher inhibierend [119].

TGF- $\beta$ 1 ist in der Lage, eine Dephosphorylierung von Thr495 der endothelialen NO-Synthase (eNOS) zu initiieren, wodurch diese aktiviert wird und in diesem Status wiederum eine Vasorelaxation induziert. Die Interaktion zwischen sEng und TGF- $\beta$ 1 verhindert, dass letzteres an den endothelständigen Rezeptorkomplex binden kann,

wodurch die weitere Signaltransduktion unterbunden und die NO-abhängige Vasorelaxation vermindert wird [120].

Der genaue Entstehungsmechanismus von sEng ist noch ungeklärt, es wird jedoch vermutet, dass die lösliche Form des Glykoproteins ähnlich deriviert wird wie das strukturverwandte soluble Betaglykan. Dieses geht durch proteolytische Spaltung, dem so genannten shedding, aus seiner membranständigen Form hervor, zu der bestimmte Matrixmetalloproteasen, namentlich die der Membrantypen 1 und 3 (MT1-MMP, MT3-MMP), die Kapazität besitzen [121].

#### **4.3.3 sEng bei Präeklampsie**

Analog zu der oben beschriebenen Erhöhung von sFlt1 im Serum präeklaptischer Frauen ist ebenso ein verstärkter Anstieg der löslichen Form von Endoglin, dem soluble Endoglin, zu verzeichnen. Zusammen rufen die beiden Faktoren in vitro endotheliale Dysfunktion hervor und sind in vivo dazu in der Lage, die Symptome der Präeklampsie zu induzieren [112].

## **Ziel der Arbeit und Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Angiogenesefaktoren placenta growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), soluble Endoglin [112] im Serum bei gleichzeitiger Bestimmung uteriner und umbilikaler Dopplerbefunde bei Patientinnen mit normal verlaufenden Schwangerschaften, milder sowie schwerer Präeklampsie.

Unter der Kenntnis, dass die Serumfaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng eine wichtige Rolle in der Entstehung der Präeklampsie spielen, wurde untersucht, welche Veränderungen der Parameter sich zwischen den Patientinnengruppen ergeben. Es soll herausgearbeitet werden, ob sich signifikante Unterschiede zwischen physiologischen und pathologischen Schwangerschaften aufzeigen lassen.

Die Proteine PlGF, sFlt-1 und sEng wurden hierfür mittels ELISA-Tests aus dem Serum der Patientinnen quantifiziert und die Werte mit den Ergebnissen der Dopplersonographie der A. uterina verglichen.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- I. Bestimmung von Serumwerten der Angiogenesefaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng bei Patientinnen mit normal verlaufenden Schwangerschaften, milder sowie schwerer Präeklampsie.
- II. Vergleich von Serumwerten der Angiogenesefaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng zwischen Patientinnen mit milder und schwerer Präeklampsie vor und während manifester Präeklampsie.
- III. Dopplersonographische Bestimmung des PI der A. umbilicalis und der Aa. uterinae sowie Überprüfung der Aa. uterinae auf persistierendes Notching bei Patientinnen mit normal verlaufenden Schwangerschaften, milder sowie schwerer Präeklampsie.

### **III. Material und Methoden**

#### **1. Materialien**

##### **1.1 Patientinnenkollektiv und Kontrollen**

Im Rahmen dieser prospektiven longitudinalen Kohortenstudie wurden an der I. UFK Maistrasse der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Mai 2006 bis März 2008 108 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften im Verlauf ihrer Schwangerschaft beobachtet und in regelmäßigen Abständen von jeweils vier Wochen insgesamt sieben Mal auf Befinden, Eiweißausscheidung im Urin und Blutdruckveränderungen untersucht, die Serumparameter sFlt-1, PlGF und sEng bestimmt sowie die Feten mittels Ultraschalluntersuchung auf Wachstum und Blutversorgung überprüft. Das Patientinnenkollektiv bestand aus 51 Primiparae und 57 Multiparae. Nach Entbindung wurden klinischer Verlauf, Blutdruck, Eiweiß im Urin und Serumparameter noch an drei weiteren Terminen, namentlich eine Woche, sechs Wochen und sechs Monate post partum auf Normalisierung der Werte hin kontrolliert.

Alle Patientinnen erklärten sich schriftlich zur Teilnahme an der Studie bereit. Die Studie wurde im Mai 2006 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Eine Kopie des Aufklärungsbogens ist im Anhang dieser Arbeit unter VII.1 einzusehen.

Als Einschlusszeitpunkt für die Studie wurde die Nackentransparenz-Messung festgelegt, alternativ bestand die Möglichkeit, Patientinnen bei Neuvorstellung mit Hochdruckerkrankung einschließlich Präeklampsie und IUGR zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft nachträglich einzubeziehen.

Vorbestehende Tumor-, Nieren- oder Lebererkrankungen, Infektionskrankheiten, bekannte fetale Fehlbildungen oder chromosomale Aberrationen sowie alle Bedingungen, die dazu führen, dass die Patientin das Studienprotokoll nicht in vollem Umfang einsehen, verstehen oder befolgen kann, galten als Ausschlusskriterien für die Studie.

Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Patientinnenkollektiv und das fetale Outcome mit Durchschnittswerten und Standardabweichung:

	Normalkollektiv	Milde PE	Schwere PE
Anzahl	92	5	11
Alter (J)	33,21 ± 4,88	32,78 ± 5,86	32,93 ± 6,77
Gravidität	1,88 ± 1,11	1,57 ± 0,85	2,47 ± 2,07
Parität	0,51 ± 0,68	0,36 ± 0,63	0,53 ± 0,74
Gestationsalter (SSW)	38,93 ± 1,64	33,71 ± 4,05	33,14 ± 4,74
Geburtsgewicht (g)	3283 ± 446	1898 ± 735	1699 ± 745
Apgar 5'	9,67 ± 1,44	9,57 ± 0,85	9,33 ± 1,54
Apgar 10'	9,75 ± 1,41	9,79 ± 0,43	9,8 ± 0,41
Nabelschnur-pH	7,32 ± 0,08	7,29 ± 0,06	7,29 ± 0,04
BE (mmol/l)	-4,09 ± 2,69	-4,12 ± 2,43	-2,64 ± 3,14
Sectio caesaria (%)	44 %	79 %	93 %
fetale Komplikationen	1 x IUFT	5 x Apnoen 2 x Intubation	3 x Apnoen 1 x Intubation
		3 x Reanimation	1 x Reanimation
			1 x Chorioamnionitis
			2 x fetale Bradykardie, Notsectio

Tab. 4. Übersicht über Patientinnen und Outcome (Durchschnitt ± Standardabweichung)

## 1.2 Meßzeitpunkte

Meßzeitpunkt	Gestationsalter	Besonderheiten
1	23 + 0 - 27 + 6	
2	28 + 0 - 32 + 6	III. Screening
3	33 + 0 - 37 + 6	
4	ab 38 + 0	am errechneten Termin ET

Tab. 5. Meßzeitpunkte im Schwangerschaftsverlauf

## 1.3 Geräte und sonstige Hilfsmittel

Herafreeze -85°C Freezer	Heraeus Instruments	Hanau
MaxData Pro 6100X	MaxData Systeme GmbH	Wuerselen
Omnifuge 2,0 RS	Heraeus Sepatech GmbH	Osterode
Voluson 730 expert 3,5 MHz Sonde	GE Healthcare	Solingen

Tab. 6. Geräte und sonstige Hilfsmittel

## **2. Methoden**

### **2.1 Durchführung der Untersuchungen**

Am Einschlusstermin einer jeden Patientin wurde eine ausführliche Anamnese anhand eines standardisierten Studienprotokolls erhoben und das Alter der Patientin, die Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften und erfolgter Geburten, ihre medizinische Vorgeschichte speziell auch im Hinblick auf frühere Gravidität, bestehende akute oder chronische Erkrankungen und eine etwaige Medikation, ihre Familienanamnese bezüglich Präeklampsie und Hochdruckerkrankungen sowie ein eventueller Zigarettenkonsum dokumentiert.

An jedem der Termine wurden weiterhin der momentane BMI anhand von Größe und Gewicht ermittelt und der aktuelle Status der Schwangerschaft und das Allgemeinbefinden der Patientin dokumentiert. Dies beinhaltete die Erfassung von exaktem Gestationsalter ebenso wie Auftreten von Ödemen oder anderen schwangerschaftsassozierten Beschwerden als auch einer Veränderung von Medikation oder einer neu hinzgetretenen Diagnose. Ein Exemplar der Case Report Form (CRF) zur Präeklampsie-Studie findet sich unter VII.2 im Anhang dieser Arbeit.

Des weiteren wurden der Blutdruck unter Zuhilfenahme eines Standard-Stethoskops und einer Blutdruckmanschette bei Berücksichtigung des Armumfanges der Patientin am rechten Arm gemessen und aus einer Urinprobe von 7,5 ml semiquantitativ die Eiweißausscheidung unter Verwendung eines Standard-Urin-Stix ermittelt.

An jedem Untersuchungstermin wurde den Probandinnen zur Analyse der zu untersuchenden Serumparameter nach zehnminütiger Ruhephase im Liegen mittels einer Serum-Monovette 7,5 ml Blut aus der V. brachialis entnommen. Dieses wurde anschließend in einer Omnifuge 2,0 RS von Heraeus Sepatech 30 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute (U/min) und einer Temperatur von 4° Celsius zentrifugiert. Von dem überstehenden Serum wurden jeweils 500µl in vier Nalgene Tieftemperatur-Ampullen pipettiert und bis zur weiteren Aufarbeitung unter Vermeidung von wiederholtem Auftauen und Einfrieren bei -85° Celsius in einem Heraeus HERAfreeze Tiefkühlschrank aufbewahrt. Die weitere Diagnostik wurde durch den Konzern Roche Diagnostics GmbH in D-68298 Mannheim durchgeführt.

## **2.2 Ultraschall und Dopplersonographie**

### **2.2.1 Fetale Sonographie**

Der transabdominelle Ultraschall wurde ausgeführt mit einem hoch auflösenden, farbkodierten Doppler-System (Voluson 730 expert, GE Healthcare, Solingen, Deutschland), ausgestattet mit einem 4 MHz Curved-array-Schallkopf.

Zu jedem Zeitpunkt und bei der Erstuntersuchung wurde die fetale Biometrie erstellt. Dabei wurden der biparietale Durchmesser, der abdominelle Umfang, die Femurlänge sowie das fetale Gewicht geschätzt. Die Gewichtsschätzung erfolgte anhand der Hadlock-Formel [122]. Mit 12 Wochen wurde mit Hilfe der Scheitel-Steiß-Länge das Gestationsalter bestätigt und gegebenenfalls korrigiert. Eine intrauterine Wachstumsretardierung wurde bei Abdomenumfang und fetalem Gewicht unterhalb der 5. Perzentile bei ursprünglich normalem Wachstum innerhalb der Perzentilen diagnostiziert [82].

### **2.2.2 Durchführung der Dopplersonographie**

Es wurden die fetale A. umbilicalis und die maternalen Aa. uterinae untersucht. Die Messungen erfolgten standardisiert in Rückenlage der Patientin und unter maternalen und fetalen Ruhebedingungen. Nach Aufsuchen des betreffenden Gefäßes wurde dessen Verlaufsrichtung in einem möglichst steilen Insonationswinkel eingestellt. Dabei wurde darauf geachtet, dass das Dopplerfenster (sample volume) das zu untersuchende Gefäß komplett erfasste. Die maximale systolische und enddiastolische Flussgeschwindigkeit wurde anschließend ermittelt, indem nach Messung und Registrierung von mindestens fünf gleichen Wellenformen das Schallbild eingefroren und eine Hüllkurve angelegt wurde. Über die computergesteuerte Analyse des Kurvenverlaufs erfolgte die Berechnung des Pulsatilitäts-Indexes PI.

Da in die Formel zur Berechnung der Dopplerfrequenz der Insonationswinkel als Cosinus eingeht, ist es notwendig, diesen kleiner als  $90^\circ$  zu halten, da sonst keine Registrierung des Signals möglich ist. Zur Bestimmung von  $\Delta f$  wird der Winkel im B-Bild abgelesen und als Winkelkorrektur angegeben. Die Ablesegenauigkeit ist dabei stark abhängig von der Größe des entsprechenden Winkels, welcher daher zur Optimierung der Untersuchung so klein als möglich zu halten ist.



Zur Dopplermessung wird das entsprechende Gefäß zunächst mittels Farbdoppler lokalisiert. Der Untersucher orientiert sich hierbei an den externen Iliakalgefäßen und sucht oberhalb der Leistenregion deren Überkreuzung mit der jeweiligen A. uterina auf. Von dort aus ist diese meist gut bis ins Myometrium zu verfolgen. Das Gefäß kann nun dopplersonographisch untersucht und auf Quantität und Qualität des Blutflusses hin analysiert werden. Zu beachten ist dabei, dass von etwa vier bis fünf Herzzyklen gleichförmige Signale zum Erhalt einer adäquaten Hüllkurve abzugreifen sind und diese klar konturiert sein sollten, um eine repräsentative Signalqualität zu sichern.

Zum Erfassen der A. umbilicalis stellt der Untersucher mithilfe des Farbdopplers eine freie Schlinge im Fruchtwasser dar. Innerhalb der Nabelschnur hat nun die Unterscheidung zwischen Vene und Arterie zu erfolgen. Das Flussignal der Gefäße ist eingipfelig, die Vene zeigt jedoch keinen pulsatilen Vorwärtsfluss. Die Messung erfolgt wie oben beschrieben [82, 84, 122].

### 2.3 Quantifizierung der Serumparameter Endoglin, Flt-1 und PlGF

Die Konzentrationsbestimmung der Serumparameter erfolgte durch Roche Diagnostics GmbH mittels folgender Immunoassay Kits:

Quantikine Human Endoglin/CD105 Immunoassay	R&D Systems, Inc.	Minneapolis, USA
Quantikine Human Soluble VEGF R1/Flt-1 Immunoassay	R&D Systems, Inc.	Minneapolis, USA
Quantikine Human PlGF Immunoassay	R&D Systems, Inc.	Minneapolis, USA

**Tab. 7. Verwendete Immunoassay-Kits**

Die Quantikine Kits Human Endoglin/CD105 Immunoassay, Human Soluble VEGF R1/ Flt-1 Immunoassay und Human PlGF Immunoassay basieren auf dem Prinzip des ELISA-Tests und bedienen sich der quantitativen Sandwich-Enzym-Technik, ihre Ausführung läuft in den jeweiligen Arbeitsschritten gleich ab. Hierbei werden monoklonale, für den jeweiligen Serumparameter spezifische Antikörper verwendet, welche eine Titrierplatte überziehen. Die im Serum enthaltenen Proteine werden ge-

bunden und nach Zugabe von weiteren enzymgebundenen spezifischen Antikörpern und Färbereagenzien durch Farbintensitätsmessung quantifizierbar.

Vorbereitend auf den ELISA-Test sind alle Reagenzien des Quantikine Human Endoglin/CD105 Immunoassay- beziehungsweise des Quantikine Human Soluble VEGF R1/ Flt-1 Immunoassay- oder des Quantikine Human PlGF Immunoassay-Kits sowie das zu analysierende Serum auf Raumtemperatur zu bringen. 20 ml des Waschpuffer-Konzentrats, bestehend aus 25fach konzentrierter Lösung gepufferter Tenside und Konservierungsmittel, werden daraufhin mit destilliertem Wasser auf eine Gesamtmenge von 500 ml aufgefüllt, wodurch man den im Verlauf der weiteren Arbeitsschritte benötigten Waschpuffer erhält. Zudem werden fünfzehn Minuten vor deren Gebrauch die beiden Farbreagenzien A und B in einem vor Lichteinstrahlung schützendem Behältnis gemischt. Nun wird entweder der Endoglin-, der Flt-1- oder der PlGF-Standard wiederhergestellt, indem man zu dem in gefriergetrockneter, gepufferter Protein-Base enthaltenem rekombinanten Endoglin, Flt-1 oder PlGF die gepufferte Protein-Base Calibrator Diluent RD6-11 gibt. Vor dem Verdünnen der Lösung muss diese nun mindestens fünfzehn Minuten bei leichter Bewegung ruhen.

Zur Verdünnung des Standards werden in sechs Reagenzgläser jeweils 500 µl des Calibrator Diluents RD6-11 pipettiert, dann wird durch Zugabe von 500 µl des bei 1000 pg/ml hochkonzentrierten Standards eine Verdünnung dessen mit nunmehr nur 500 pg/ml geschaffen. Von dieser werden wiederum 500 µl entnommen und dem nächsten Reagenzglas hinzugefügt und dieser Zyklus solange wiederholt, bis eine in Konzentration absteigende Verdünnungsreihe von 1000 pg/ml über 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml und 31,2 pg/ml bis hin zu 15,6 pg/ml vorliegt.

Nach den beschriebenen Vorbereitungen folgt nun die Durchführung des eigentlichen ELISA Immunoassays in der quantitativen Sandwich-Enzym-Technik. Dafür wird eine Mikrotitrierplatte Endoglin, Flt-1 oder PlGF Microplate benutzt, dessen Oberfläche mit den jeweiligen spezifischen monoklonalen Antikörpern überzogen ist. In acht Vertiefungen der Titrierplatte werden jeweils 100 µl Assay Diluent RD1-22, einer weiteren, gepufferten Protein-Base enthaltenden Lösung, gegeben. Dazu werden nun jeweils 100 µl entweder des hochkonzentrierten Standards, einer der vorbereiteten Verdünnungen oder der auszuwertenden Serumprobe zugefügt. Derart bereit bleibt die Titrierplatte anschließend zwei Stunden zum Inkubieren stehen, sodass nach die-

sem Zeitintervall das jeweilige freie Protein in den unterschiedlichen Proben an die Antikörper auf der Platte gebunden ist. Der Überstand kann aspiriert und die Vertiefungen mit je 400 µl des Waschpuffers gespült werden. Dieser Arbeitsschritt wird wiederholt, bis jede Mulde insgesamt viermal gewaschen ist, der letzte Überstand kann mittels Umdrehens und Ausklopfens der Titrierplatte verworfen werden.

Jede Vertiefung wird nun wiederum mit je 200 µl eines Endoglin-, Flt-1- oder PlGF-Konjugats befüllt, welches mit Meerrettich-Peroxidase konjugierte polyklonale Antikörper enthält, und erneut zwei Stunden lang inkubiert.

Nachdem zuvor beschriebener Waschzyklus ein zweites Mal exzerziert worden ist, wird die Farbreaktion durch Zupipettieren von 200 µl des während der Vorbereitungen angesetzten Farbreaenziengemisches in jede proteinbehaftete Mulde angestoßen. Während einer weiteren Inkubationszeit von 30 Minuten bei Raumtemperatur kann sich nun proportional zur Menge des im ersten Arbeitsschritt gebundenen Endoglin, Flt-1 oder PlGF eine Färbung entwickeln, deren Intensität nach Anhalten der Farbreaktion per Zugabe von Schwefelsäure durch Bestimmung der optischen Dichte bei einer Wellenlänge von 450 nm in einem Titrierplatten-Lesegerät ablesbar ist. Zuletzt wird die optische Dichte zwei weitere Male bei den Wellenlängen 540 nm und 570 nm erhoben und diese Messwerte zur Vermeidung von optischen Mängeln als Fehlerquelle von der zuerst bestimmten Intensität subtrahiert, wodurch schlussendlich die Quantität an Endoglin, Flt-1 beziehungsweise PlGF in der Serumprobe ermittelt ist.

## **2.4 Statistik**

Die statistische Überprüfung einer angenommenen Normalverteilung der auszuwertenden Parameter erfolgte anhand des Kologorow-Smirnow-Tests. Im Falle nicht normalverteilter Daten wurde zur statistischen Testung der ungepaarten Daten der Mann-Whitney-U-Test beziehungsweise bei drei oder mehr zu vergleichenden Datensätzen der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Eine Korrelation von Daten wurde über Kontingenztafeln mittels des Chi-Quadrat-Testes ermittelt.

Das statistische Signifikanzniveau wurde als zweiseitiges Alpha von 0,05 definiert, also die Signifikanz eines Unterschiedes zwischen zwei zu vergleichenden Gruppen angenommen, wenn der errechnete p-Wert bei  $< 0,05$  lag. Bei einem p-Wert von  $<$

0,001 wurde von einem hochsignifikanten Ergebnis ausgegangen. Der p-Wert ist dabei das Maß für die Wahrscheinlichkeit der Null-Hypothese, welche besagt, dass zwei zu vergleichende Gruppen hinsichtlich des zu untersuchenden Merkmals vergleichbar sind. Die Null-Hypothese wird abgelehnt, wenn der p-Wert bei  $< 0,05$  liegt. Ist dies der Fall, ist von einem signifikanten Unterschied zwischen den zwei zu vergleichenden Gruppen auszugehen.

Die Varianzanalyse innerhalb der und zwischen den Gruppen und deren Überprüfung auf das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den jeweils zu vergleichenden Gruppen wurde anhand des einfaktoriellen ANOVA-Verfahrens (analysis of variance) auf einem Signifikanzniveau von 5 % ausgeführt.

Die Datenbank wurde mit dem Programm Microsoft Excel erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Softwareprogrammes StatView für Windows, Version 5.0.

## **IV. Ergebnisse**

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Datenanalyse von 108 Patientinnen ab 23 + 0 Schwangerschaftswochen bis zum Zeitpunkt der Entbindung, welche sich im Rahmen einer prospektiven Studie im Perinatalzentrum der Frauenklinik Maistraße der LMU München zu insgesamt 307 Untersuchungen auf die Entwicklung einer Präeklampsie hin vorstellten. In 5 Fällen manifestierte sich eine leichte, in 11 weiteren Fällen eine schwere Form der Erkrankung, welche 12 respektive 21 Untersuchungen ergaben. Das Kontrollkollektiv umfasst 274 Untersuchungen der 92 unauffällig verlaufenden Schwangerschaften.

Die Aufteilung der Patientinnen erfolgte nach Blutdruckwerten und Eiweißausscheidung im Urin in das normotensive, nicht proteinurische Kontrollkollektiv einerseits und in die Patientinnengruppe mit Präeklampsie andererseits, beziehungsweise in jeweils ein Kollektiv "Gesund" und "Präeklampsie", wobei die Gruppe "Gesund" bei der Analyse der Wachstumsfaktoren auch die Patientinnen vor Manifestation einer Präeklampsiesymptomatik beinhaltet.

Die Präeklampsiegruppe wurde weiterhin unterschieden in "Vor Präeklampsie", also vor der Symptomanifestation, und "Während Präeklampsie". Zudem wurde die Gruppe nach Schweregrad der Erkrankung in "Milde Präeklampsie" und "Schwere Präeklampsie" unterteilt. Anhand der Blutdruckwerte wurde die milde Ausprägung definiert als systolischer Blutdruck  $< 160$  mmHg beziehungsweise diastolischer Blutdruck  $< 110$  mmHg, darüberliegende Werte qualifizierten für das Vorliegen der schweren Verlaufsform der Präeklampsie. Probandinnen, welche lediglich einen reinen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus ohne Proteinurie oder aber weitere Schwangerschaftskomplikationen wie die Entwicklung eines HELLP-Syndroms aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Serumwerte innerhalb des nachfolgenden Textes wurden der Übersichtlichkeit halber auf ganze Zahlen auf- beziehungsweise abgerundet.

## 1. Ergebnisse der Dopplersonographie

In Übereinstimmung mit der Auswertung der Angiogenesefaktoren wurde zum Vergleich der Gruppe „Präeklampsie“ mit dem Normalkollektiv der Gestationszeitraum ab 23 + 0 SSW zur Analyse verwendet. Die Mittelwerte mit Streubreite und Standardabweichung sind in Tabellen 8, 10 und 12 zusammengefasst, das Notching der placentaren und nichtplacentaren Aa. uterinae ist anteilig in Tabelle 9 und 11 dargestellt.

### 1.1 Pulsatilitäts-Index und Notching der placentaren A. uterina in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft

Der mittlere Pulsatilitäts-Index der placentaren A. uterina betrug im gesunden Kontrollkollektiv 0,68. Demgegenüber zeigte sich eine deutliche Mittelwert-Erhöhung des Pulsatilitäts-Indexes auf 1,06 im Kollektiv mit milder sowie auf 1,03 im Kollektiv mit schwerer Präeklampsie. Eine Übersicht über die erhobenen Daten gewähren Tabelle 8 sowie nachfolgendes Säulendiagramm in Abbildung 9.

Kollektiv	Mittlerer PI	Range	SD
Normalkollektiv	0,683	0,28 - 3,00	0,079
Milde PE	1,062	0,37 - 2,13	0,308
Schwere PE	1,030	0,59 - 1,53	0,101

Tab. 8. Mittlerer PI, Streubreite und Standardabweichung der placentaren A. uterina

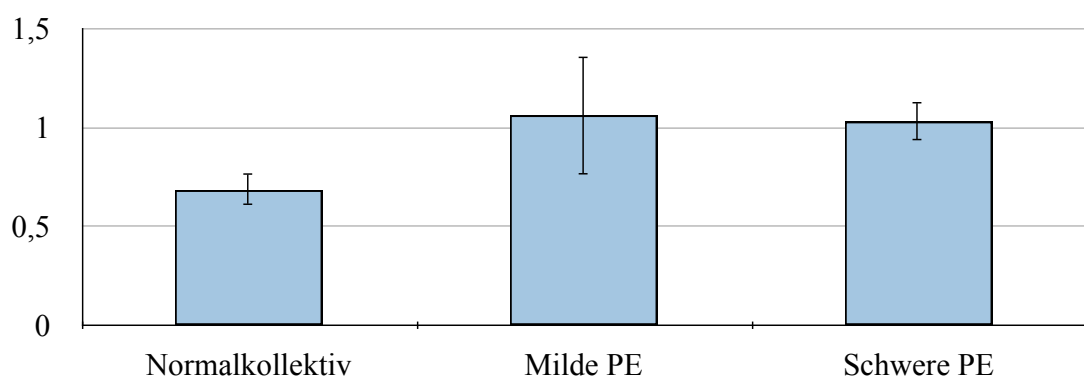


Abb. 9. Säulendiagramm für PI placentare A. uterina (Mittlerer PI  $\pm$  SD)

Zwischen dem Normalkollektiv und der Gruppe mit milder Präeklampsie besteht damit mit  $p < 0,01$  ein signifikanter Unterschied des mittleren Pulsatilitäts-Indexes.

Zwischen Normalkollektiv und schwerer Präeklampsie ist dieser Unterschied mit  $p < 0,001$  hochsignifikant.

In 6 von 131 Untersuchungen, also in knapp 5 %, zeigte sich im gesunden Kontrollkollektiv ein Notching in der Dopplerkurve der placentaren A. uterina. Bei Patientinnen mit milder Präeklampsie machte dieser Anteil 40 % aus, bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie ließ sich in 33 % der Fälle ein Notching nachweisen. Übersichtlich sind diese Daten in Tabelle 9 dargestellt.

<i>Kollektiv</i>	Anzahl	Anzahl notching	Anteil notching
Normalkollektiv	131	6	4,6 %
Milde PE	10	4	40,0 %
Schwere PE	12	4	33,3 %

**Tab. 9. Notch der placentaren A. uterina**

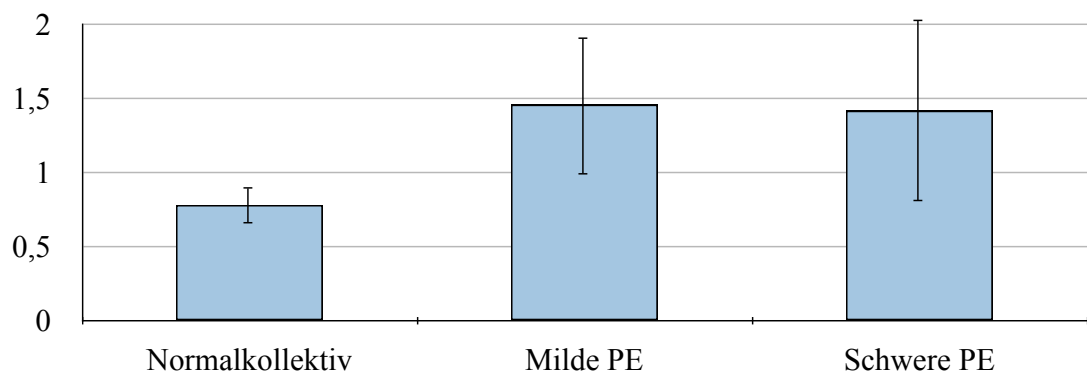
Es besteht mit  $p < 0,001$  eine hochsignifikante Korrelation des Notchings zu beiden Präeklampsiegruppen, sowie dessen Ausbleiben zum Normalkollektiv.

## **1.2 Pulsatilitäts-Index und Notching der nichtplacentaren A. uterina in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft**

Der mittlere Pulsatilitäts-Index der nichtplacentaren A. uterina betrug im gesunden Kontrollkollektiv 0,78. Demgegenüber zeigte sich eine deutliche Mittelwert-Erhöhung des Pulsatilitäts-Indexes auf 1,46 im Kollektiv mit milder sowie auf 1,42 im Kollektiv mit schwerer Präeklampsie. Eine Übersicht über die erhobenen Daten gewähren die Tabelle 10 sowie nachfolgende Abbildung 10.

<i>Kollektiv</i>	Mittlerer PI	Range	SD
Normalkollektiv	0,782	0,33 - 2,80	0,120
Milde PE	1,459	0,47 - 2,70	0,461
Schwere PE	1,418	0,60 - 2,80	0,616

**Tab. 10. Mittlerer PI, Streubreite und Standardabweichung der nichtplacentaren A. uterina**



**Abb. 10.** Säulendiagramm für PI nichtplazentare A. uterina (Mittlerer PI  $\pm$  SD)

Zwischen dem Normalkollektiv und der Gruppe mit milder Präeklampsie besteht damit mit  $p < 0,001$  ein hochsignifikanter, im Vergleich mit der Gruppe mit schwerer Präeklampsie mit  $p < 0,01$  ein signifikanter Unterschied des mittleren Pulsatilitäts-Indexes.

In 5 von 131 Untersuchungen, also in 4%, zeigte sich im gesunden Kontrollkollektiv ein Notching in der Dopplerkurve der nichtplazentaren A. uterina. Bei Patientinnen mit milder Präeklampsie machte der Anteil 55 % aus, bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie ließ sich sogar in 60 % der Fälle ein Notching nachweisen. Übersichtlich sind diese Daten in Tabelle 10 dargestellt.

Kollektiv	Anzahl	Anzahl notching	Anteil notching
Normalkollektiv	128	5	3,9 %
Milde PE	11	6	54,5 %
Schwere PE	10	6	60,0 %

**Tab. 11.** Notch der nichtplazentaren A. uterina

Es besteht mit  $p < 0,001$  eine hochsignifikante Korrelation des Notchings zu beiden Präeklampsiegruppen sowie dessen Ausbleiben zum Normalkollektiv.

### 1.3 Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis in normaler versus präeklampscher Schwangerschaft

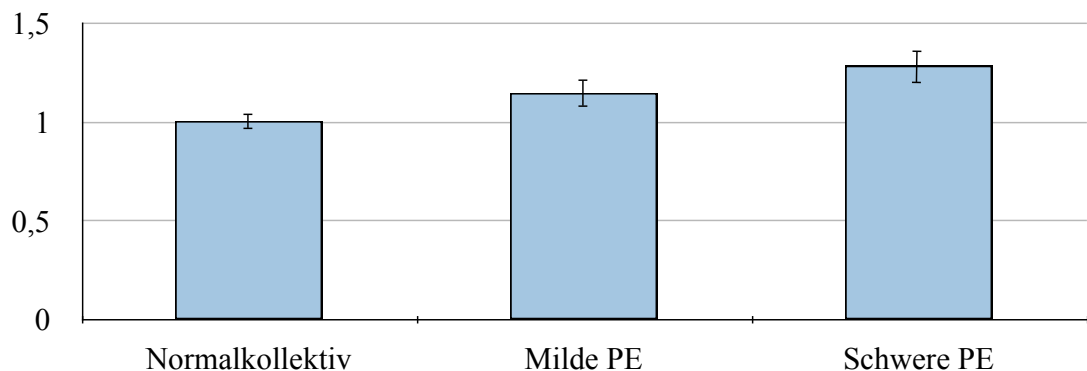
Der mittlere Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis betrug im Normalkollektiv 1. Bereits in der Gruppe mit milder Präeklampsie zeigte sich der Pulsatilitäts-Index mit 1,15 erhöht. Dieser Unterschied verdeutlichte sich weiter im Patientinnenkollektiv mit schwerer Präeklampsie durch eine weitere Erhöhung des Mittelwertes auf 1,29. Eine



Übersicht über die erhobenen Daten gewähren die Tabelle 12 sowie nachfolgende Abbildung 11.

<i>Kollektiv</i>	Mittlerer PI	Range	SD
Normalkollektiv	1,006	0,48 - 1,86	0,031
Milde PE	1,148	0,71 - 1,71	0,064
Schwere PE	1,286	1,08 - 1,42	0,079

**Tab. 12. Mittlerer PI, Streubreite und Standardabweichung der A. umbilicalis**



**Abb. 11. Säulendiagramm für PI A. umbilicalis (Mittlerer PI  $\pm$  SD)**

Zwischen dem Normalkollektiv und der Gruppe mit milder Präeklampsie besteht damit mit  $p < 0,05$  ein gering signifikanter, im Vergleich mit der Gruppe mit schwerer Präeklampsie mit  $p < 0,001$  ein hochsignifikanter Unterschied des mittleren Pulsatilitäts-Indexes.

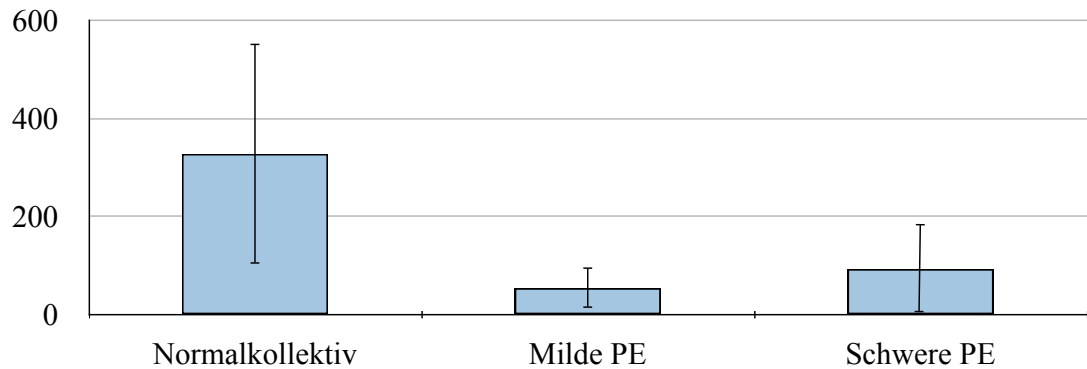
## 2. Analyse der Wachstumsfaktoren

### 2.1 PlGF in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft

Der mittlere Serumspiegel für PlGF betrug im gesunden Kontrollkollektiv  $328 \pm 225$  pg/ml. Deutlich geringer fielen die Serumwerte während manifester Präeklampsie mit  $54 \pm 40$  pg/ml bei milder respektive  $93 \pm 90$  pg/ml bei schwerer Präeklampsie aus. Bereits vor Symptomausprägung zeigte sich innerhalb der Gruppe „Schwere Präeklampsie“ ein gegenüber dem Normalkollektiv im Mittel erniedrigter Serumspiegel von  $140 \pm 153$  pg/ml. Eine Übersicht über die erhobenen Daten gewähren die Tabelle 13 sowie nachfolgende Abbildung 12.

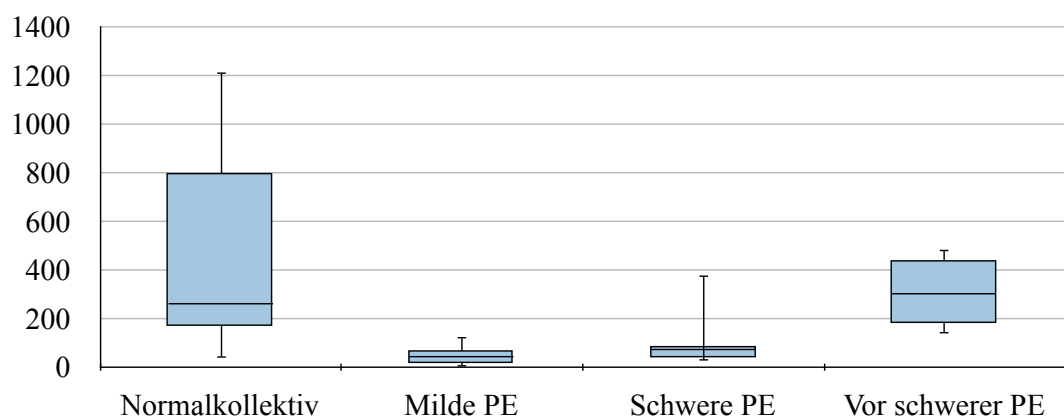
	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Normalkollektiv	202	327,878	224,600	15,803
Während milder PE	10	54,104	40,310	12,747
Während schwerer PE	10	93,013	90,035	28,756
Vor schwerer PE	12	139,703	153,026	44,175

**Tab. 13. Deskriptive Statistik für PIGF** (Angaben in pg/ml)



**Abb. 12. Säulendiagramm für PIGF** (Angaben in pg/ml)

Zwischen den Gruppen „Normalkollektiv“ und „Milde Präeklampsie“ beziehungsweise „Normalkollektiv“ und „Schwere Präeklampsie“ besteht damit mit  $p < 0,0001$  ein hochsignifikanter Unterschied der Serumwerte für PIGF. Die Varianz der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen ist signifikant geringer als die Varianz im Vergleich der Gruppen untereinander, womit auch varianzanalytisch ein signifikanter Unterschied zwischen den Serumwerten der zu vergleichenden Gruppen zu verzeichnen ist. Dies wird in unten stehender Abbildung 13 mit Hilfe eines Boxplot-Diagramms grafisch verdeutlicht.



**Abb. 13. Boxplot für PIGF** (Max/Oberes Quartil/Median/Unteres Quartil/Min; Angaben in ng/ml)

## 2.2 sFlt-1 in normal versus präeklampsisch verlaufender Schwangerschaft

Der mittlere Serumspiegel für sFlt-1 betrug im gesunden Kontrollkollektiv  $3.930 \pm 3.630$  pg/ml. Deutlich höher fielen die Serumwerte während manifester Präeklampsie mit  $29.567 \pm 24.264$  pg/ml bei milder respektive  $40.058 \pm 34.397$  pg/ml bei schwerer Präeklampsie aus. Vor Symptomausprägung zeigte sich innerhalb der Gruppe „Schwere Präeklampsie“ ein gegenüber dem Normalkollektiv eher erniedrigter Serumspiegel von  $1.626 \pm 1.820$  pg/ml. Eine Übersicht über die erhobenen Daten gewährt Tabelle 14.

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Kontrollkollektiv	207	3.930,678	3.630,274	273,201
Während milder PE	10	29.566,711	24.263,948	7.672,934
Während schwerer PE	10	40.057,880	34.397,478	108.877,437
Vor schwerer PE	14	1.626,486	1.819,797	486,361

**Tab. 14. Deskriptive Statistik für sFlt-1** (Angaben in pg/ml)

Im direkten Vergleich weist die Gruppe mit aktuell vorliegender Präeklampsie, wie aus nachfolgender Abbildung 14 ersichtlich, mit  $34.812 \pm 29.467$  pg/ml gegenüber den Serumwerten des gesunden Kollektivs von  $3.843 \pm 3.480$  pg/ml in etwa eine Verzehnfachung des zirkulierenden Wachstumsfaktors auf.



**Abb. 14. Säulendiagramm für sFlt-1** (Angaben in pg/ml)

Zwischen den Gruppen „Gesund“ und „Präeklampsie“ besteht mit  $p < 0,0001$  ein hochsignifikanter Unterschied der Serumwerte für sFlt-1. Die Varianz der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen ist mit 0,0001 signifikant geringer als die Varianz im Vergleich der Gruppen untereinander, womit auch varianzanalytisch ein hochsignifi-

kanter Unterschied zwischen den Serumwerten der zu vergleichenden Gruppen zu verzeichnen ist. Das in Abbildung 15 dargestellte Boxplot-Diagramm zeigt die unterschiedlichen Ergebnisse des Kontrollkollektivs im Vergleich zu der Gruppe mit milder beziehungsweise schwerer Präeklampsie.

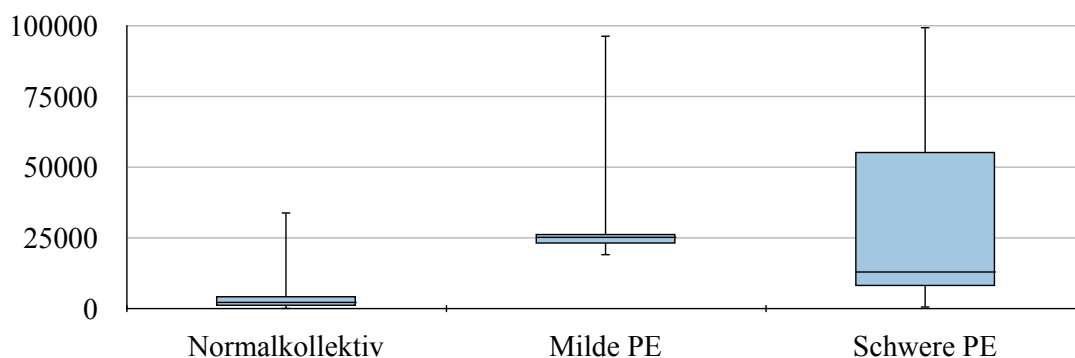


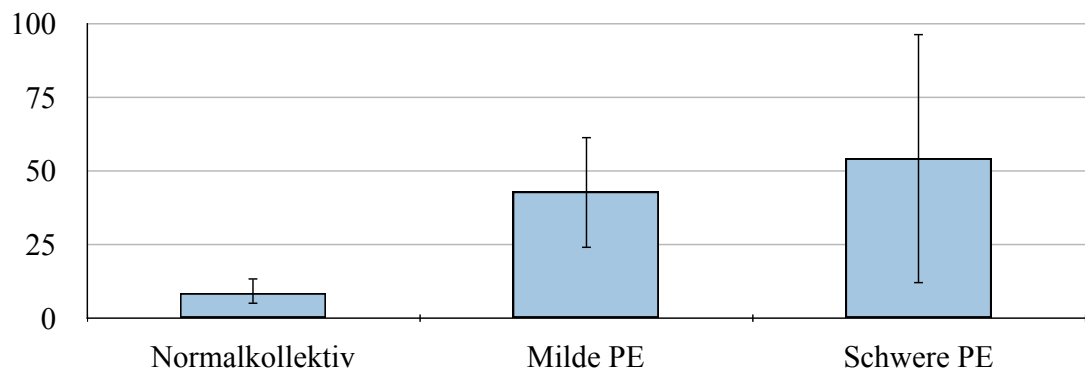
Abb. 15. Boxplot für sFlt-1 (Max/Oberes Quartil/Median/Unteres Quartil/Min; Angaben in ng/ml)

### 2.3 sEng in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft

Der mittlere Serumspiegel für soluble Endoglin betrug im gesunden Kontrollkollektiv  $9 \pm 6$  ng/ml. Deutlich höher fielen die Serumwerte während manifester Präeklampsie mit  $43 \pm 19$  ng/ml bei milder respektive  $54 \pm 42$  ng/ml bei schwerer Präeklampsie aus. Vor Symptomausprägung zeigte sich innerhalb der Gruppe „Schwere Präeklampsie“ ein gegenüber dem Gesamtkollektiv eher niedriger Serumspiegel von  $6 \pm 3$  ng/ml. Eine Übersicht über die erhobenen Daten gewähren Tabelle 14 und Abbildung 16.

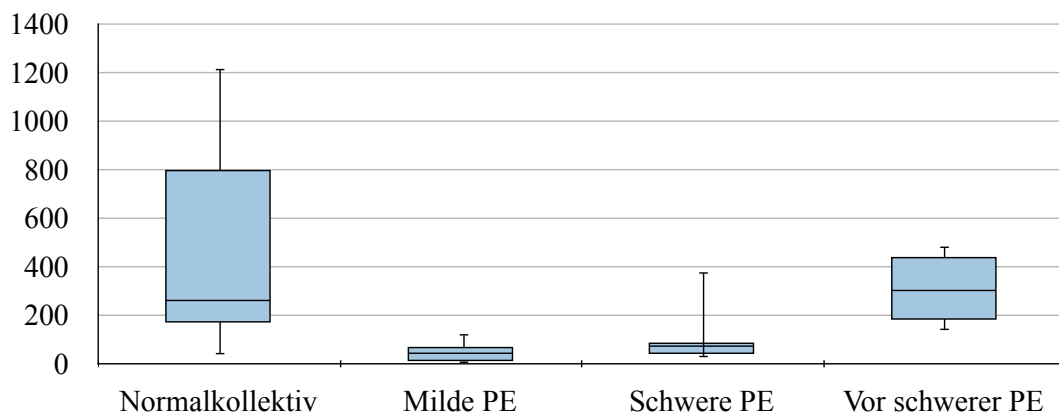
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Kontrollkollektiv	207	8,535	5,573	0,387
Während milder PE	9	42,999	19,186	6,395
Während schwerer PE	11	54,306	42,318	12,759
Vor schwerer PE	14	5,919	2,509	0,671

Tab. 15. Deskriptive Statistik für sEng (Angaben in ng/ml)



**Abb. 16. Säulendiagramm für sEng** (Angaben in ng/ml)

Zwischen den Gruppen „Gesund“ und „Präeklampsie“ besteht mit  $p < 0,0001$  ein hochsignifikanter Unterschied der Serumwerte für sEng. Die Varianz der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen ist mit 0,0001 signifikant geringer als die Varianz im Vergleich der Gruppen untereinander, womit auch varianzanalytisch ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Serumwerten der zu vergleichenden Gruppen zu verzeichnen ist. Die unten stehende Abbildung 17 stellt die Ergebnisse des gesunden Kontrollkollektivs im Vergleich zu den Gruppen mit milder und schwerer Präeklampsie beziehungsweise vor Symptomanifestation der schweren Präeklampsie grafisch mittels Boxplot-Diagramm dar.



**Abb. 17. Boxplot für sEng** (Max/Oberes Quartil/Median/Unteres Quartil/Min; Angaben in ng/ml)

## **V. Diskussion**

### **1. Ergebnisse der Dopplersonographie**

In der vorgelegten Arbeit wurde mittels Dopplersonographie der Blutfluss in der A. umbilicalis und den Aa. uterinae im normalen Schwangerschaftsverlauf sowie bei Präeklampsie untersucht.

Durch den gezielten Einsatz der Dopplersonographie lässt sich in Zusammenhang mit anamnestischen Angaben der Mutter kostengünstig und nichtinvasiv abschätzen, wie hoch das Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie im Verlauf der Schwangerschaft ist [51].

Die höchste diagnostische Aussagekraft über die Verhältnisse des maternoplazentaren Widerstands besitzen dopplersonographische Messungen in den Aa. uterinae. Dort kann physiologischerweise bis spätestens zur 24. SSW ein persistierender Notch in der Dopplerkurve nachgewiesen werden. Bei weiterem Bestehen dieses Phänomens liegt der Verdacht auf eine plazentare Minderdurchblutung durch mangelhafte Remodellierung der Spiralarterien vor [123]. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf sollten fetales Wachstum sowie maternale Blutdruckwerte engmaschiger kontrolliert werden, um eine Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung oder einer Erkrankung aus dem Formenkreis der SIH frühzeitig zu identifizieren.

#### **1.1 Pulsatilitäts-Index und Notching der plazentaren Aa. uterinae in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft**

In der vorliegenden Arbeit konnten in der plazentaren sowie nichtplazentaren A. uterina signifikant höhere Pulsatilitäts-Indexe bei Patientinnen mit Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Probandinnen gezeigt werden. Gleichzeitig konnte in einem hochsignifikant größeren Anteil des präeklampsischen Kollektivs ein persistierender Notch in der Dopplerkurve sowohl der plazentaren als auch der nichtplazentaren A. uterina nachgewiesen werden. Dieser Anteil zeigte sich wiederum als signifikant größer in der Gruppe mit schwerer Präeklampsie im Vergleich zu der mit milder Ausprägung der Erkrankung.

Die in vorliegender Arbeit erhobenen Daten bestätigen die bekannte Pathophysiologie: Der erhöhte plazentare Widerstand und die damit einhergehenden Veränderungen in der Blutversorgung der Plazenta mit erhöhtem PI und persistierendem Notch sind in der Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion durch unzureichende endomuskuläre Invasion des Trophoblasten und der folgenden Beeinträchtigung der Spiralarteriendilatation begründet [12].

In Zusammenschau mit Risikofaktoren und gesundheitlichem Zustand der Patientin stellt die uterine Dopplersonographie ein diagnostisches Mittel zur Erkennung einer Gefährdung von Mutter und Kind im Verlauf der Schwangerschaft dar. Bei früherer Präeklampsie in der Anamnese einer Patientin hat die Dopplersonographie der Uterinarterien einen exzellenten negativ prädikativen Wert [5]. Die Persistenz des Notching und ein erhöhter Widerstandsindex gehen mit einem mehr als sechsfach größeren Präeklampsierisiko einher [124] und stellen den besten Prädiktor bezüglich eines abnormen perinatalen Outcomes dar [125].

Um die Vorhersagekraft der dopplersonographischen Untersuchung der Aa. uterinae noch zu steigern, wurde deren Kombination mit der Bestimmung biochemischer Angiogenesefaktoren im Serum der Patientinnen untersucht und aufgrund der Studienergebnisse empfohlen [126-128].

## **1.2 Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis in normaler versus präeklampscher Schwangerschaft**

Die Überprüfung der fetalen Versorgung erfolgt in erster Linie anhand des Blutströmungsmusters in der Nabelarterie. Dies birgt die Möglichkeit, frühzeitig eine Minderversorgung und eine damit einhergehende hypoxisch und wachstumsrestriktiv wirksame Schädigung des heranwachsenden Kindes abzuwenden.

Die Dopplersonographie der A. umbilicalis befähigt nach heutiger Studienlage nicht nur zur genauen Beobachtung der fetalen Blutzufuhr bei bereits manifester Erkrankung durch Erfassung von Absent- oder Reverse-Flow der Dopplerkurve [129-131], sondern dient durch die Bestimmung des Blutflusses in der Diastole und der Widerstandsindizes wie dem Pulsatilitäts-Index bereits in der Frühschwangerschaft zur Erkennung von Patientinnen mit gestörter fetoplazentarer Versorgung und somit erhöhtem fetalen Risiko für IUGR und assoziierte Schwangerschaftskomplikationen. Der

höhere Widerstand im fetoplazentaren Gefäßbett mit peripher-arteriell erhöhtem Pulsatilitäts-Index auf fetaler Seite und konsekutiv verringerter diastolischer Blutströmung kommt durch die bereits früh insuffiziente Entwicklung des Gefäßbaumes und Reifung der Tertiärzotten in der Plazenta zustande, später kommen Infarzierungen und Fibrosen der Plazenta verstärkend hinzu, sodass sich die Gewährleistung des steigenden fetalen Bedarfs reduziert beziehungsweise sie sogar zusammenbricht.

In vorliegender Arbeit konnte auch in der A. umbilicalis eine signifikante Erhöhung des mittleren Pulsatilitäts-Indexes von gesundem Kontrollkollektiv zu Patientinnen mit milder Präeklampsie sowie wiederum zu Probandinnen mit schwerer Präeklampsie aufgezeigt werden. Diese Daten entsprechen Ergebnissen bereits vorliegender Studien und bestätigen den Nutzen des frühen Einsatzes der Dopplersonographie der Umbilikalarterie für die Früherkennung pathologischer Schwangerschaftsverläufe mit entsprechender fetaler Gefährdung [132].

Auch hier ist jedoch der positiv prädiktive Wert nicht ausreichend für ein Screening eines unselektierten Patientinnengutes, die Kombination mit weiteren diagnostischen Verfahren und deren Überprüfung auf prognostische Aussagekraft wird in zahlreichen Studien empfohlen [97, 112, 133]. Der Grund für diese Problematik liegt sicherlich in den pathophysiologischen Vorgängen bei der Entstehung einer Präeklampsie, an deren Ende erst die fetale Unterversorgung und damit auch die Veränderungen der Strömungsverhältnisse der A. umbilicalis stehen. Aus diesem Grunde wird aus der Erhebung des Pulsatilitäts-Indexes der Umbilikalarterie allein kein sinnvoller Screeningtest werden können.

## **2. Ergebnisse der Wachstumsfaktorenanalyse**

In vorliegender Arbeit wurden gleichzeitig zu oben beschriebenen dopplersonographischen Untersuchungen die Serumspiegel der Wachstumsfaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng bei Patientinnen mit normalem Schwangerschaftsverlauf sowie mit Präeklampsie bestimmt.

Bei der Entwicklung einer Präeklampsie ist das suffiziente Einwachsen von Gefäßen in die Plazenta gestört, was auf ein verschobenes Gleichgewicht von pro- und antiangiogenetischen Faktoren wie PlGF, sFlt-1 sowie sEng zurückgeführt wird. Diese Fak-



toren werden während einer Schwangerschaft in großen Mengen in der Plazenta synthetisiert und spielen unter anderem eine zentrale Rolle in der Regulation von Gefäßproliferation und Trophoblastzellfunktion [86, 87].

## **2.1 PIGF in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft**

PIGF steigt physiologischerweise innerhalb der ersten Schwangerschaftswochen stark an, wodurch VEGF von seinem Rezeptor Flt-1 verdrängt wird und vermehrt an VEGFR-2 bindet und so die Angiogenese fördert. Das bei späterer Präeklampsie vermindert zirkulierende PIGF führt dadurch über VEGF zu einer folgeträchtigen Reduktion dieser proangiogenetischen Wirkung. Wie in vorausgehenden Studien gezeigt werden konnte, sind bei präeklampsischen Patientinnen bereits ab Ende des ersten Trimenon signifikant niedrigere PIGF-Werte messbar, die im Verlauf durchgängig bestehen bleiben. Weiterhin wurde gezeigt, dass niedrigere PIGF-Level mit einem höheren Schweregrad beziehungsweise einem früheren Manifestationszeitpunkt einer Präeklampsie korrelieren [134].

Die vorliegende Arbeit enthält die Auswertung von 236 entnommenen Serumproben, welche eine mittlere PIGF-Serumkonzentration von 328 pg/ml bei Patientinnen mit normal verlaufender Schwangerschaft im Zeitraum der 23 + 0 SSW bis zur Entbindung ergab. Die im gleichen Zeitrahmen entnommenen Proben bei Präeklampsie lieferten signifikant erniedrigte Serumwerte für PIGF von im Mittel 54 pg/ml bei milder respektive 93 pg/ml bei schwerer Präeklampsie. Bereits vor Symptomanifestation bei schwerer Präeklampsie konnte eine signifikante Abnahme des Serum-PIGF-Mittelwertes auf 140 pg/ml verzeichnet werden. Diese Daten stärken die Annahme, dass PIGF in der Pränatalmedizin als Präeklampsiemarker bereits zu Screening-Zwecken genutzt werden kann. Jüngste Ergebnisse eines mittlerweile kommerziell erhältlichen Screening-Kits zur Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Patientinnen mit Verdacht auf Präeklampsie zeigten sich vielversprechend [135].

Unsere Resultate stimmen mit den aus der Literatur bereits bekannten Werten im physiologischen Verlauf von Schwangerschaften und deren Veränderungen bei der Entstehung einer Präeklampsie überein. Die Arbeitsgruppe um Espinoza [136] zog aus ihrer Studie den Schluss, die Kombination von abnormaler Dopplersonographie der Uterinarterien und einem erniedrigten PIGF zwischen der 22. und 26. SSW ermögli-

che die Identifikation der meisten Patientinnen, die im Verlauf der Schwangerschaft an einer schweren Präeklampsie erkranken werden. Den Cut-Off-Wert für PlGF als Präeklampsiemarker bestimmten sie mit  $< 280$  pg/ml. Aufgrund der geringen Fallzahlen unserer Studie kann in vorliegender Arbeit kein Cut-Off-Wert definiert werden, die Tendenz geht aber bei einer Streubreite unserer Werte im Normkollektiv von 552 pg/ml bis minimal 103 pg/ml eher zu einem noch etwas niedriger gelegenen Grenzwert.

Die Arbeitsgruppe um Krauss [100] konnte ebenfalls erhöhte PlGF-Werte bei Patientinnen mit Präeklampsie manifestiert im Verlauf feststellen, die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass sich in den Studienergebnissen eine niedrige Sensitivität und Spezifität von PlGF für Präeklampsie und damit eine unzureichende Vorhersagekraft für den Serummarker zeigte. In Kombination mit weiteren Faktoren und der Dopplersonographie jedoch lässt sich dessen Bestimmung in der Präeklampsiediagnostik durchaus als nutzbringend postulieren.

## **2.2 sFlt-1 in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft**

sFlt-1 verhindert als löslicher VEGF-Rezeptor mit hoher Affinität die Interaktion von VEGF mit seinem zellständigen Rezeptor VEGFR-2. In normotensiven Schwangerschaften weist sFlt-1 vergleichsweise stabile Serumwerte auf, diese steigen vor allem in den letzten beiden Schwangerschaftsmonaten linear an. Dieser Anstieg ist in präeklampsisch endenden Schwangerschaften wesentlich ausgeprägter und geht konsekutiv mit einer Abschwächung der proangiogenetischen Wirkung von VEGF einher. Studien haben ergeben, dass sich eine signifikante Veränderung der Serumwerte etwa fünf bis acht Wochen vor Symptomanifestation bemerkbar macht [110] und die Höhe des sFlt-1-Levels mit Schweregrad und Manifestationszeitpunkt der Präeklampsie korreliert [137].

Die vorliegende Arbeit enthält die Bestimmung der Serumkonzentration von sFlt-1 in insgesamt 244 Proben. Es zeigte sich ein Mittelwert von 3.630 pg/ml bei Patientinnen mit unkompliziert verlaufender Schwangerschaft, welche sich zwischen 23 + 0 SSW und Entbindung befanden. Die entsprechenden Serumproben der präeklampsischen Patientinnen wiesen hingegen signifikant erhöhte Spiegel von 29.567 pg/ml bei milder beziehungsweise 40.058 pg/ml bei schwerer Präeklampsie auf. Auch diese Ergeb-

nisse kongruieren mit bekannten Daten aus der Literatur und damit auch mit dem Erklärungsmodell, welches besagt, dass das in präeklampsischen Schwangerschaften zusätzlich verfügbare sFlt-1 frei zirkulierendes VEGF bindet und so die zellulären Mechanismen abschwächt, welche zur physiologischen Angiogenese beitragen.

Im Gegensatz dazu konnte vor Symptomanifestation bei schwerer Präeklampsie entgegen den bereits in der Literatur [138] vorliegenden Ergebnissen keine Erhöhung des Serumwertes von sFlt-1 festgestellt werden. Die mittlere Serumkonzentration lag in dieser Gruppe bei einem gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv eher erniedrigten Wert von 1.626 pg/ml. Die Reliabilität dieser Daten sollte in Studien mit höheren Patientinnenzahlen überprüft werden.

Weitere Studien haben gezeigt, dass exogen zugeführtes sFlt-1 in tragenden Ratten präeklampsieartige Symptome mit Hypertension und Proteinurie induziert [40] und dass präeklampsisches Plazentagewebe durch Reduktion von vorhandenem sFlt-1 mittels Immunpräzipitation zur Angiogenese angeregt werden kann [108]. Daraus ergibt sich die Annahme, dass das Wissen um veränderte sFlt-1-Level durchaus in der Behandlung der Patientinnen relevant werden könnte und daher in Studien weiter untersucht werden sollte. Frühere Studien weisen der Bestimmung des Verhältnisses von sFlt-1 zu PlGF einen nicht zu vernachlässigenden positiv prädiktiven Wert zu [139], ebenso zeigte sich das bereits erwähnte Screening-Kit in der ersten klinischen Anwendungsphase erfolgversprechend [135].

### **2.3 sEng in normaler versus präeklampsischer Schwangerschaft**

Von der Plazenta stammt weiterhin der TGF $\beta$ -Korezeptor sEng, welcher durch kompetitive Interaktion mit TGF $\beta$  dessen proangiogenetische und vasodilatatorische Wirkung abschwächt [133]. Soluble Endoglin wurde bei präeklampsischen Patientinnen im Vergleich zu normotensiven Kontrollen signifikant im Überschuss gefunden, die Serumkonzentration scheint auch hier mit Ausmaß und Manifestationszeitpunkt der Erkrankung zu korrelieren [43, 140, 141]. Analog zu sFlt-1 steigt die Serumkonzentration von sEng hauptsächlich in den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten an, bei Entwicklung einer Präeklampsie ist dieser Anstieg früher und steiler zu verzeichnen [127, 141]. Erste Unterschiede lassen sich nach heutiger Studienlage frühestens neun bis elf Wochen vor Symptomanifestation feststellen [142].

Die vorliegende Arbeit enthält die Auswertung der Daten von 236 entnommenen Serumproben, welche eine mittlere sEng-Serumkonzentration von 9 ng/ml bei Patientinnen mit normal verlaufender Schwangerschaft im Zeitraum von 23 + 0 SSW bis zur Entbindung ergab. Die im gleichen Zeitrahmen entnommenen Proben bei Präeklampsie lieferten signifikant höhere Serumwerte für sEng von im Mittel 43 ng/ml bei milder respektive 54 ng/ml bei schwerer Präeklampsie.

Ähnliche Resultate für den physiologischen Verlauf von Schwangerschaften und deren Veränderungen bei der Entstehung einer Präeklampsie sind bereits in vorausgehenden Studien beschrieben [141]. Neuere Daten weisen auf einen niedrigeren falsch-positiven Wert und eine höhere Odds Ratio bezüglich der Entwicklung einer Präeklampsie für das Verhältnis von sEng zu seinem Liganden TGF $\beta$ -1 hin [139], analog zur höheren Aussagekraft von sFlt-1/PIGF im Vergleich zu den Einzelfaktoren.

Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Arbeit vor Symptomanifestation bei schwerer Präeklampsie entgegen den bereits in der Literatur vorliegenden Ergebnissen keine Erhöhung des Serumwertes von sEng festgestellt werden. Die mittlere Serumkonzentration lag in dieser Gruppe bei einem gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv eher erniedrigten Wert von 6 ng/ml. Auch hier ist die Reliabilität dieser Daten in Studien mit größerem Patientinnenkollektiv zu überprüfen.

Weitere Studien haben ergeben, dass veränderte sEng-Level auch mit SGA-Schwangerschaften ohne mütterliche Symptome assoziiert sind und somit nicht alleinig als Prädiktor für die Entwicklung einer Präeklampsie zu verwenden sind [143]. Wie auch bei der Untersuchung anderer Serummarker konnte aber durchaus festgestellt werden, dass die Bestimmung von sEng in Kombination mit verschiedenen Angiogenesefaktoren, deren Verhältnis zueinander sowie die zusätzliche Information aus dopplersonographischen Untersuchungen in der Präeklampsiediagnostik wertvoll sein kann [144].

### **3. Kritik und Ausblick**

Kritisierbarer Schwachpunkt der Studie sind die geringen Fallzahlen, zumindest auf Seiten der präeklampischen Patientinnen. Aufgrund der generell großen interindividuellen Unterschiede im Expressionsprofil ergeben sich Schwankungen in den Se-

rumwerten, welche beeinträchtigend auf die Signifikanzen rückwirken. Diese Fehlerquelle lässt sich nur durch entsprechend große Patientinnenkollektive umgehen. Weiterhin war es aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen nicht möglich, frühe Serumwerte mit dem Verlauf und Outcome der Schwangerschaft zu korrelieren, wodurch sich keine Aussage zu einem sinnvollen Screening der Serumwerte zu einem früheren Zeitpunkt als ab 23 + 0 SSW treffen lässt.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich im Einklang mit vorausgehenden Studien die Annahme herleiten, dass sFlt-1, PlGF und sEng in der Präeklampsie zumindest teilweise verantwortlich sind für die gestörte gefäßstrukturelle Entwicklung in der Plazenta, die mit der Erkrankung assoziiert ist. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten auch keine aussagekräftigen Werte für das Verhältnis sFlt-1/PlGF ermittelt werden, dessen Werte sich in anderen Arbeiten als eine der wesentlichen Zusatzinformationen in der klinischen Abklärung bei Verdacht auf Präeklampsie erwiesen haben [135, 145, 146]. Der Zusammenhang der Angiogenesefaktoren mit der insuffizienten Trophoblasteninvasion und schlussendlich der Manifestation einer schwangerschaftsassozierten hypertensiven Erkrankung birgt jedoch gewiss potentielle Ansätze zur Prävention und Therapie der Präeklampsie und macht die pharmakologische Inhibition von sFlt-1 und sEng zu einem interessanten Gebiet der weiterführenden Forschung. Gegenwärtig bestehen bereits Überlegungen, Faktoren zur Neutralisation der zirkulierenden Serummarker der Präeklampsie sFlt-1 und sEng zu entwickeln [147].

Um konkrete Aussagen zu einem möglichen Screening auf Präeklampsie mit sinnvollem Zeitpunkt und etwaiger Einschränkung auf bestimmte Risikogruppen treffen zu können, auch im Hinblick der oben erwähnten therapeutischen Aussichten, sollten weitere Studien mit entsprechend hohen Fallzahlen folgen. Um einen bestmöglichen positiv prädiktiven Wert der Frühdiagnostik zu erzielen, werden außerdem Auswertungen vielfältiger Kombinationen mit anderen Angiogenesefaktoren wie P-Selektin [148], PP-13 oder PAPP-A [149] und die Integration jüngst identifizierter, weiterer relevanter Proteine wie Visfatin [150] und Adrenomedullin [151] in die Forschung notwendig sein. Erstrebenswert ist weiterhin die Möglichkeit, mithilfe genannter Serumfaktoren die Patientinnen frühzeitig nach Schweregrad der Präeklampsie und/oder wahrscheinlichem perinatalen Outcome in Gruppen einzuteilen. Damit wäre eine individuellere Anpassung der Überwachung und Therapie und somit die Verbesserung

des klinischen Managements zu erreichen [152]. Abgesehen vom Aspekt der frühen Diagnosestellung und der Schwere der Erkrankung ist die Verfügbarkeit eines verlässlichen, prädiktiven biochemischen Tests auf Präeklampsie wünschenswert, da eine Fehldiagnose aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung des Syndroms vor allem in der ambulanten Geburtshilfe immer noch verbreitet ist [153].

Am wichtigsten für die Patientinnen und deren Feten selbst ist jedoch die frühe Identifizierung des Risikokollektivs, um dieses einer engmaschigen Vorsorge und Diagnostik der Präeklampsie zuzuführen. Als langfristiges Ziel dieser Bemühungen stehen die Verhinderung der gravierenden Komplikationen wie der intrauterine Fruchttod und die Eklampsie, die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer bei präeklampsischen Patientinnen zur Verminderung der Frühgeburtlichkeit und deren Folgen sowie die Verringerung von Spätfolgen des hohen Blutdruckes wie Nierenschäden und kardiovaskuläre Erkrankungen von Mutter und Kind.

## **VI. Zusammenfassung**

Erkrankungen mit dem Leitsymptom Hypertension erschweren, je nach betrachteter Studienpopulation, bis zu 20 % aller Schwangerschaften. Insbesondere die Präeklampsie macht mit weltweit bis zu 14 % aller Schwangerschaften [154] bereits den Großteil dieser Entität aus und kann als Resultat der zugrundeliegenden Mikroangiopathie der Zielorgane zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Diese stellen nicht nur eine erhebliche Gefahr für den heranwachsenden Embryo durch pathologische Veränderungen der plazentaren Durchblutung, sondern auch für mütterliche Organsysteme wie Gehirn, Leber und Nieren dar. Als therapeutische Konsequenz bedeutet dies bei einem Auftreten von Hypertension und Proteinurie, den Charakteristika der Erkrankung, noch immer die Beseitigung der Ursache und somit die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft als einzige Heilungschance. Eine intensive schwangerschaftsbegleitende medizinische Betreuung zur frühzeitigen Erkennung etwaiger Warnsignale einer entstehenden Präeklampsie sind daher dringend von Nöten, um eine Entbindung möglichst lange hinauszögern zu können.

Dies stellt den theoretischen Hintergrund der vorliegenden Arbeit dar mit dem langfristigen Ziel, mit der Erforschung der zugrundeliegenden Pathomechanismen der Präeklampsieentstehung auch den Weg zu ebnen für ein effektives Screening und hoffentlich ebenso effektive Therapiemöglichkeiten.

Physiologischerweise werden die Spiralarterien in der Etablierung des uteroplazentaren Kreislaufs durch einwandernde Trophoblastenzellen aus der Plazenta transformiert. Dopplersonographisch lassen sich der geringere Gefäßwiderstand und die erhöhte Blutflussgeschwindigkeit in den Aa. uterinae durch Sinken des Pulsatilitäts-Indexes und Veränderung der Hüllkurve mit Verschwinden des frühdiastolischen Notch nachweisen. Auch in der A. umbilicalis, über die sich mittels Dopplersonographie direkt die Versorgung des Feten darstellen lässt, sinkt der Widerstand und damit der Pulsatilitäts-Index. Bei inadäquatem Widerstandsrückgang in den Aa. uterinae und der A. umbilicalis besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen aus dem Formenkreis der Schwangerschaftsassozierten Hypertension wie der Präeklampsie.

Die Synthese von Angiogenesefaktoren, welche eine zentrale Rolle für eine adäquate Trophoblasteninvasion und Arteriendilatation spielen und während der Schwangerschaft zum großen Teil in der Plazenta gebildet werden, sind Gegenstand vieler Forschungsprojekte. In zahlreichen vorangegangenen Studien konnten signifikante Veränderungen in den Serumspiegeln dieser Proteine während und auch bereits vor manifester Präeklampsie nachgewiesen werden. Bisherige Ergebnisse stützen die These eines verschobenen Gleichgewichts von proangiogenetischer in Richtung antiangiogenetischer Wirkung. Trotz zahlreicher Bemühungen gibt es bislang noch keinen flächendeckend angewandten zuverlässigen klinischen Test, der sich zur Frühdiagnostik von Schwangerschaften mit Entwicklung einer Präeklampsie im Verlauf einsetzen lässt. Mit der Entwicklung des ersten kommerziellen Screening-Kits, welches sich auf die Bestimmung des Quotienten aus sFlt-1 und PlGF stützt, ist man diesem Ziel nun jedoch wesentlich näher gekommen [135].

Vorliegende Arbeit beinhaltet den Vergleich von Werten aus dopplersonographischen und laborchemischen Untersuchungen in gesunden und präeklampsischen Schwangerschaften. Ziele waren hierbei die Erhebung von Unterschieden in den Serumwerten der Angiogenesefaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng bei milder und schwerer Präeklampsie im Vergleich zu normal verlaufenden Schwangerschaften sowie der Vergleich dieser Serumwerte vor und während manifester Erkrankung, die dopplersonographische Bestimmung der Pulsatilitäts-Indizes von A. umbilicalis und Aa. uterinae inklusive Persistenz von Notching der Aa. uterinae und deren Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnengruppen. Die Erhebung der beschriebenen Daten erfolgte im Zeitraum von 2006 bis 2008 an 108 Patientinnen ab 23 + 0 SSW bis zum Zeitpunkt der Entbindung in einer randomisierten prospektiven Studie, es ergaben sich daraus für die Gruppen „Milde Präeklampsie“, „Schwere Präeklampsie“ und „Normalkollektiv“ 11, 21 respektive 274 Datensätze. Dabei wurden jeweils die Serummarker sFlt-1, PlGF und sEng mittels ELISA Immunoassay quantifiziert und dopplersonographisch der Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis und Aa. uterinae erhoben sowie auf Persistenz eines spätsystolischen Notch der Aa. uterinae geprüft. Alle Patientinnen wurden aus dem Patientinnengut der I. UFK Maistrasse der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert, ein positives Votum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität liegt vor.



In normalen Schwangerschaften zeigte die Dopplersonographie entsprechend dem physiologischen Verlauf geringe Widerstandswerte in der A. umbilicalis und den Aa. uterinae. Der mittlere PI-Wert der plazentaren A. uterina lag bei milder Präeklampsie im Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant ( $p < 0,01$ ), bei schwerer Präeklampsie hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) höher. Auch in der nichtplazentaren A. uterina konnte zwischen Normalkollektiv und milder Präeklampsie beziehungsweise schwerer Präeklampsie eine hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) respektive signifikante ( $p < 0,01$ ) PI-Erhöhung festgestellt werden. Weiterhin war in der A. umbilicalis im Vergleich zur Kontrollgruppe im mild präeklampsischen Kollektiv eine gering signifikante ( $p < 0,05$ ) Erhöhung des mittleren PI zu verzeichnen, bei schwerer Präeklampsie im Verlauf war der Unterschied hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Dopplersonographisch konnte zusätzlich in normal verlaufenden Schwangerschaften in 95 - 96 % der Fälle kein persistierender Notch in der plazentaren und nichtplazentaren A. uterina nachgewiesen werden. Eine unverändert bestehende Inzisur der Hüllkurve der plazentaren A. uterina zeigte sich in 40 % bei milder beziehungsweise 33 % bei schwerer Präeklampsie, in der nichtplazentaren A. uterina persistierte das Notching sogar in 55 % bei milder und in 60 % bei schwerer Präeklampsie im Verlauf. Damit besteht eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) des Notchings zu beiden Präeklampsiegruppen.

Bei der Bestimmung des PlGF-Spiegels bestand zwischen den Gruppen „Kontrollkollektiv“ und „Milde Präeklampsie“ beziehungsweise „Kontrollkollektiv“ und „Schwere Präeklampsie“ ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Bereits vor Symptomausprägung zeigte sich innerhalb der Gruppe „Schwere Präeklampsie“ eine gegenüber dem Gesamtkollektiv im Mittel erniedrigte Serumkonzentration.

Im direkten Vergleich der sFlt-1-Werte wies die Gruppe mit aktuell vorliegender Präeklampsie gegenüber dem gesunden Kollektiv in etwa eine Verzehnfachung des zirkulierenden Wachstumsfaktors auf. Zwischen den Gruppen „Gesund“ und „Präeklampsie“ bestand ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) der Serumwerte.

Die Konzentrationen für sEng erbrachten im direkten Vergleich der Gruppe mit aktuell vorliegender Präeklampsie gegenüber dem gesunden Kollektiv in etwa eine Ver-

sechsfachung des zirkulierenden Wachstumsfaktors. Zwischen den Gruppen „Gesund“ und „Präeklampsie“ bestand ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) der Serumwerte.

Insbesondere durch Bestimmung des PlGF-Spiegels im maternalen Serum scheint damit bereits vor Symptomanifestation einer Präeklampsie im Verlauf der Schwangerschaft eine Identifizierung dieser Patientinnen möglich. Besonders in Zusammenschau mit bestehenden Risikofaktoren für die Erkrankung und den dopplersonographischen Daten könnte damit die Früherkennung eines Risikokollektivs möglich werden. Die Daten aus vorliegender Arbeit deuten in Anbetracht der Serumfaktoren sFlt-1 und sEng eher auf deren Relevanz für die Klassifizierung der Patientinnen in solche mit milder und solche mit schwerer Ausprägung der Erkrankung hin und damit auf eine mögliche Beeinflussung des Krankheitsmanagements bei bereits manifester Symptomatik.

Die Aussagekraft der für diese Arbeit erhobenen Daten ist aufgrund der geringen Fallzahlen eingeschränkt, die Ergebnisse ergänzen sich jedoch mit denen der Literatur. Die Auswertung sollte auch auf die Bestimmung von Verhältnissen der Angiogenesefaktoren zueinander ausgeweitet werden, um eine exaktere Risikoerkennung bei einem Präeklampsie-Screening zu ermöglichen.

## VII. Anhang

### 1. Aufklärungsbogen

Klinikum der Universität München  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians \_\_\_\_\_  
Universität \_\_\_\_\_  
München \_\_\_\_\_

┌ Klinikum der Universität München • Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Innenstadt  
Maistraße 11 • D-80337 München └

┌ \_\_\_\_\_ └

Ihr Zeichen	Unser Zeichen	Ansprechpartner	Telefon	Telefax	E-Mail
-------------	---------------	-----------------	---------	---------	--------

Dr. med. B. Schiessl  
Dr. med. M. Franz  
Fr. Anna Neubauer  
Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt  
Maistr. 11  
80337 München  
Tel.: 089/5160-4111

Aufklärung und Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an einer klinischen Studie

#### Angiogenesefaktoren und Gefäßwiderstandsmessungen in physiologischen und pathologischen Schwangerschaften

Sehr geehrte Patientin,

Sie haben heute einen Termin zur Schwangerschaftsvorsorge in unserer Klinik.

Wir möchten Sie bitten, während Ihrer Schwangerschaft an einer klinischen Studie teilzunehmen. In dieser Studie möchten wir die konventionelle Dopplersonografie der mütterlichen und fetalen Gefäße und die Untersuchung von sogenannten Angiogenesefaktoren untersuchen. Als „Dopplersonographie“ bezeichnet man die ultrasonographische Untersuchung des Blutflusses und dessen Veränderung in

Anschrift: D-80337 München • Maistraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-0 (Vermittlung)  
Internet: [www.frauenklinik-maistrasse.de](http://www.frauenklinik-maistrasse.de)  
Verkehrsverb.: U1, U2, U3, U6, U7, U8, 16, 17, 18, 27, 31 o. 56 bis Haltestelle Sendlinger Tor  
Verkehrsverb.: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz



mütterlichen und kindlichen Gefäßen sowie der Gefäße in der Nabelschnur. Angiogenesefaktoren sind Blutbotenstoffe, die in der Entwicklung der Gefäße der Plazenta, also des Mutterkuchens sehr wichtig sind und unterstützen somit die Blutversorgung ihres ungeborenen Kindes. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass die Messung verschiedener dieser Faktoren (wie der sogenannte Plazentawachstumsfaktor „plGF“ oder der Gefäßwachstumsfaktor „VEGF“) Risiken für die spätere Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen anzeigen kann. Ebenso wissen wir, dass in der „Dopplersonographie“ Veränderungen des Blutfluss der mütterlichen und kindlichen Gefäße bei zum Beispiel der Präeklampsie (auch Gestose) oder kindlichen Wachstumsretardierung gemessen werden. Ziel unserer Studie ist es die Zusammenhänge zwischen den Blutbotenstoffen und den Blutflussveränderungen zu untersuchen. Dazu werden mit Hilfe der „Dopplersonografie“ die Arterien der Gebärmutter sowie am mütterlichen Arm gemessen und einige allgemeine Daten, wie Blutdruck und Puls registriert. Die Blutbotenstoffe können im Blut der Mutter gemessen werden. Geplant ist, diese Untersuchungen bei normalen, unauffälligen Schwangerschaftsverläufen und Risikoschwangerschaften durchzuführen. Dazu gehören Schwangerschaften mit „Präeklampsie“ (Symptome: Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Augenflimmern, Eisweissverlust über die Niere, Ödeme), mit kindlicher Wachstumsverzögerung (IUGR), mit schwangerschaftsbedingtem Bluthochdruck (SIH), mit HELLP-Syndrom (so genannte Gestose mit erhöhten Leberwerten, niedrigen Blutplättchen und Verlust bzw. Zerstörung von roten Blutkörperchen)) sowie Schwangerschaften mit Diabetes (Zuckerkrankheit).

#### Studienablauf:

Wenn Sie dem „Kontrollkollektiv“ angehören, d.h. kein Risiko für die Entstehung einer Schwangerschaftserkrankung besteht, wird in etwa 4-wöchigen Abständen eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Diese beinhaltet die Untersuchung des Wachstums Ihres Kindes, der Durchblutung der Nabelschnur, der Plazenta und einer mütterlicheren Arterie sowie einer Blutentnahme von je 15ml, die zusammen mit der an diesem Tag der Vorsorge geplanten Blutentnahme erfolgen soll. Es soll auch etwa 5 ml Urin bei jedem Zeitpunkt konserviert werden. Weiters wollen wir den Zustand der mütterlichen Gefäße messen, indem wir – ähnlich der normalen Blutdruckmessung – mit einer Manschette um Ihren Oberarm den Blutdruck und die Blutdruckkurven messen.

Wenn Sie einer Gruppe mit „Schwangerschaftsrisiko“ angehören, wie z.B. Präeklampsie oder Bluthochdruck in der Schwangerschaft, so werden die Untersuchungen entsprechend der Anordnung

des betreuenden Facharztes in der Klinik oder Ambulanz durchgeführt, mindestens jedoch alle 4 Wochen.

Die Entbindung in unserer Klinik ist nicht Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie. Falls Sie in unserer Klinik entbinden, möchten wir Sie bitten, dass wir nach der Geburt ein kleines Stück des Mutterkuchens für unsere Untersuchungen entnehmen dürfen.

Nach der Entbindung bitten wir Sie, uns Daten über den Ausgang der Schwangerschaft und Geburt mittels eines von uns vorgefertigten Briefes zukommen zu lassen. Wir möchten nach der Geburt nach 3-6 Tagen (falls Sie bei uns entbunden haben) und nach 6 Wochen und etwa 6 Monaten erneute Blutabnahmen, Urinuntersuchungen und Blutdruckmessungen bei Ihnen durchführen. Insbesondere bei Patientinnen nach Präeklampsie, HELLP oder Schwangerschafts-Diabetes bringen diese Untersuchungen wichtige Informationen über den weiteren Verlauf.

Selbstverständlich brauchen Sie für die Verlaufsuntersuchungen keinen Überweisungsschein und bekommen im Falle einer Privatversicherung keine Rechnung.

Die Ultraschall- und Doppleruntersuchungen bedeuten kein Risiko für Sie oder Ihr Kind.

Rechte, Widerruf, Vertraulichkeit:

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit von der Teilnahme zurücktreten. Sie haben jederzeit das Recht, alle wichtigen Informationen über die Studie einzuholen. Alle im Rahmen der Studie erhobenen und anfallenden Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) ausgewertet und nicht an Dritte weitergegeben.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an die betreuenden Studienärzte:

Fr. Anna Neubauer  
Herr Dr. Maximilian Franz  
Fr. OÄ Dr. med. Barbara Schiessl

Tel.: 089/5160-4111

Sie erhalten eine Kopie dieser Information und Ihrer Einverständniserklärung.

**Einwilligung**

Angiogenesefaktoren und Gefäßwiderstandsmessungen in physiologischen und pathologischen Schwangerschaften

Alle Fragen zur vorliegenden Studie wurden von meiner behandelnden Ärztin/Arzt zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich bin über den Inhalt der Studie informiert worden und habe die Patienteninformation gelesen. Eine Kopie derselben wurde mir ausgehändigt.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung oder Rückschlussmöglichkeiten an wissenschaftliche Kooperationseinrichtungen oder Partner an anderen Universitäten weitergegeben werden.

---

Name, Datum

---

Unterschrift

---

Ort, Datum und Unterschrift  
der behandelnden Ärztin/Arzt

---

Ort, Datum und Unterschrift  
der Patientin

## 2. Literaturverzeichnis

1. DGGG, A.S.G.d., *Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen*. 2007, AWMF.
2. *Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **158**(1): p. 80-3.
3. Klockenbusch W, F.T., *Präeklampsie*. 1 ed. 2005, Bremen: Uni-Med Verlag AG.
4. Marsal, K., *Rational use of Doppler ultrasound in perinatal medicine*. J Perinat Med, 1994. **22**(6): p. 463-74.
5. Grill, S., et al., *Potential markers of preeclampsia--a review*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 70.
6. Kaufmann, P., Benirschke, K., *Pathology of the Human Placenta*. 4 ed. 2000, New York: Springer Verlag.
7. Drews, U., *Taschenatlas Embryologie*. 2. Auflage ed. 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
8. Zankl, H., *Von der Keimzelle zum Individuum, Biologie der Schwangerschaft*. Wissen in der Beck'schen Reihe. 2001: Verlag C. H. Beck oHG.
9. Moore, K.L., T. Vidhya, and N. Persaud, *The Developing Human*. 7th ed. 2003: Saunders.
10. Stauber, M., Weyerstahl, T., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Auflage ed. Duale Reihe, ed. A. Bob, Bob, K. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
11. Baumhoer, D., I. Steinbrück, and W. Götz, *Kurzlehrbuch Histologie*. 2. Auflage ed. 2003: Urban & Fischer Verlag.
12. Pijnenborg, R., et al., *Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1991. **98**(7): p. 648-55.
13. Redman, C.W. and I.L. Sargent, *Latest advances in understanding preeclampsia*. Science, 2005. **308**(5728): p. 1592-4.
14. Kingdom, J.C. and P. Kaufmann, *Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia*. Placenta, 1997. **18**(8): p. 613-21; discussion 623-6.
15. Sibai, B.M., *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(1): p. 181-92.
16. *ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219--January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the*

*American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet*, 1996. **53**(2): p. 175-83.

17. Haram, K. and K. Gjelland, *[Foetal growth retardation]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2007. **127**(20): p. 2665-9.

18. Oyelese, Y. and C.V. Ananth, *Placental abruption*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(4): p. 1005-16.

19. Pritchard, J.A., F.G. Cunningham, and S.A. Pritchard, *The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases*. Am J Obstet Gynecol, 1984. **148**(7): p. 951-63.

20. Hayashi, M., et al., *Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2): p. 392-400.

21. Naicker, T., et al., *Correlation between histological changes and loss of anionic charge of the glomerular basement membrane in early-onset pre-eclampsia*. Nephron, 1997. **75**(2): p. 201-7.

22. Sellmann, A.H., *Blood pressure, edema and proteinuria in pregnancy. 7. Edema-plus-proteinuria relationships*. Prog Clin Biol Res, 1976. **7**: p. 193-214.

23. Heilmann, L., *[Hemorheology and hypertension in pregnancy]*. Zentralbl Gynakol, 1994. **116**(3): p. 138-42.

24. Perry, K.G., Jr. and J.N. Martin, Jr., *Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia*. Clin Obstet Gynecol, 1992. **35**(2): p. 338-50.

25. Erez, O., et al., *Evidence of maternal platelet activation, excessive thrombin generation, and high amniotic fluid tissue factor immunoreactivity and functional activity in patients with fetal death*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**(8): p. 672-87.

26. Kronthal, A.J., et al., *Hepatic infarction in preeclampsia*. Radiology, 1990. **177**(3): p. 726-8.

27. Miyakoshi, K., et al., *Massive hepatic infarction in preeclampsia: successful treatment with continuous hemodiafiltration and corticosteroid therapy*. J Perinat Med, 2004. **32**(5): p. 453-5.

28. Sibai, B.M., et al., *Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**(5): p. 1174-9.

29. Thomas, S.V., *Neurological aspects of eclampsia*. J Neurol Sci, 1998. **155**(1): p. 37-43.

30. Drislane, F.W. and A.M. Wang, *Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe pre-eclampsia*. J Neurol, 1997. **244**(3): p. 194-8.



31. Shah, A.K., K. Rajamani, and J.E. Whitty, *Eclampsia: a neurological perspective*. J Neurol Sci, 2008. **271**(1-2): p. 158-67.
32. Sanders, T.G., et al., *Brain in eclampsia: MR imaging with clinical correlation*. Radiology, 1991. **180**(2): p. 475-8.
33. Roberts, J.M., R.N. Taylor, and A. Goldfien, *Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia*. Am J Hypertens, 1991. **4**(8): p. 700-8.
34. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
35. Roberts, J.M., *Endothelial dysfunction in preeclampsia*. Semin Reprod Endocrinol, 1998. **16**(1): p. 5-15.
36. McCarthy, A.L., et al., *Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(4): p. 1323-30.
37. Cockell, A.P. and L. Poston, *Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia*. Hypertension, 1997. **30**(2 Pt 1): p. 247-51.
38. Schiessl, B., et al., *Plasma- and urine concentrations of nitrite/nitrate and cyclic Guanosinemonophosphate in intrauterine growth restricted and preeclamptic pregnancies*. Arch Gynecol Obstet, 2006. **274**(3): p. 150-4.
39. Kharfi, A., et al., *Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines*. Clin Biochem, 2003. **36**(5): p. 323-31.
40. Maynard, S.E., et al., *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. J Clin Invest, 2003. **111**(5): p. 649-58.
41. Koga, K., et al., *Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(5): p. 2348-51.
42. McKeeman, G.C., et al., *Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(4): p. 1240-6.
43. Venkatesha, S., et al., *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. Nat Med, 2006. **12**(6): p. 642-9.
44. Meekins, J.W., et al., *A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies*. Br J Obstet Gynaecol, 1994. **101**(8): p. 669-74.

45. Schulz, M., J. Wacker, and G. Bastert, *Glutathione levels and antioxidative status in pre-eclampsia*. Int J Gynaecol Obstet, 2002. **78**(2): p. 157-8.
46. Loke, Y.W. and A. King, *Immunology of implantation*. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000. **14**(5): p. 827-37.
47. Steinhard J, K.W., *Pregnancy-induced hypertonia and preeclampsia - risk factors and prediction possibilities*. Der Gynäkologe, 1999. **32**(10): p. 753 - 760.
48. Heilmann, L., Rath, W. , *Schwangerschaftshochdruck*. Edition Gynäkologie und Geburtsmedizin. Vol. 14. 2002: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
49. Andersen, G.J., *The roll-over test as a screening procedure for gestational hypertension*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1980. **20**(3): p. 144-50.
50. Marcopito, L.F., *Roll-over test in primigravidae attending a public primary care service*. Sao Paulo Med J, 1997. **115**(5): p. 1533-6.
51. Yu, C.K., et al., *An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(2): p. 429-36.
52. Neilson, J.P. and Z. Alfievic, *Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000073.
53. Alfievic, Z. and J.P. Neilson, *Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(5): p. 1379-87.
54. DGGG, A.S.G.d., *Indikationen zur Klinikeinweisung 2002*, AWMF.
55. Ferrazzani, S., et al., *Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **162**(2): p. 366-71.
56. Chari, R.S., et al., *Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(4): p. 1207-10.
57. Low, J.J. and G.S. Yeo, *Eclampsia--are we doing enough?* Singapore Med J, 1995. **36**(5): p. 505-9.
58. L. Beck, et al., *Gynäkologie Upgrade 2002, Fort- und Weiterbildung*. 2002: Springer Verlag.
59. Schiff, E., S.A. Friedman, and B.M. Sibai, *Conservative management of severe preeclampsia remote from term*. Obstet Gynecol, 1994. **84**(4): p. 626-30.
60. Hecher, K., et al., *Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(6): p. 564-70.
61. Abalos, E., et al., *Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD002252.

62. von Dadelszen, P. and L.A. Magee, *Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis*. J Obstet Gynaecol Can, 2002. **24**(12): p. 941-5.
63. Duley, L., S. Meher, and E. Abalos, *Management of pre-eclampsia*. BMJ, 2006. **332**(7539): p. 463-8.
64. Perales, A.J., et al., *Effects of magnesium sulphate on the noradrenaline-induced cerebral vasoconstrictor and pressor responses in the goat*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(8): p. 898-903.
65. *Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial*. Lancet, 1995. **345**(8963): p. 1455-63.
66. Elimian, A., et al., *Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(2): p. 174-9.
67. Van Hook, J.W., *Management of complicated preeclampsia*. Semin Perinatol, 1999. **23**(1): p. 79-90.
68. Ferrazzani, S., et al., *The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(2): p. 506-12.
69. Walters, B.N. and T. Walters, *Hypertension in the puerperium*. Lancet, 1987. **2**(8554): p. 330.
70. Munjuluri, N., et al., *Postpartum eclampsia of late onset*. BMJ, 2005. **331**(7524): p. 1070-1.
71. Reiter, L., M.A. Brown, and J.A. Whitworth, *Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension*. Am J Kidney Dis, 1994. **24**(6): p. 883-7.
72. Murakami, S., et al., *Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(6): p. 945-9.
73. Pontremoli, R., *Microalbuminuria in essential hypertension--its relation to cardiovascular risk factors*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11**(11): p. 2113-5.
74. Imperiale, T.F. and A.S. Petruilis, *A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease*. JAMA, 1991. **266**(2): p. 260-4.
75. Duley, L., et al., *Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. CD004659.
76. Coomarasamy, A., et al., *Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2003. **101**(6): p. 1319-32.

77. Coomarasamy, A., et al., *Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2001. **98**(5 Pt 1): p. 861-6.
78. Spatling, L. and G. Spatling, *Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study*. Br J Obstet Gynaecol, 1988. **95**(2): p. 120-5.
79. Levine, R.J., et al., *Trial of calcium to prevent preeclampsia*. N Engl J Med, 1997. **337**(2): p. 69-76.
80. Arbeille, P., et al., *[Transcutaneous measurement of blood flow in arteriovenous fistulae caused by hemodialysis using Doppler ultrasound]*. J Mal Vasc, 1984. **9**(4): p. 267-71.
81. McCallum, W.D., et al., *Fetal blood velocity waveforms*. Am J Obstet Gynecol, 1978. **132**(4): p. 425-9.
82. Schmidt, W., *Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2001, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
83. Gosling, R.G. and D.H. King, *Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound*. Proc R Soc Med, 1974. **67**(6 Pt 1): p. 447-9.
84. Steiner H, S.K., *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. 1 ed. 2000: Springer-Verlag GmbH.
85. Stuart, B., et al., *Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1980. **87**(9): p. 780-5.
86. DGGG, A.f.m.M.d., *Standards in der Perinatalmedizin – Dopplersonographie in der Schwangerschaft*. 2004, AWMF.
87. Campbell, S., et al., *New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow*. Lancet, 1983. **1**(8326 Pt 1): p. 675-7.
88. Thaler, I., et al., *Changes in uterine blood flow during human pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **162**(1): p. 121-5.
89. Harrington, K., et al., *Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996. **7**(3): p. 182-8.
90. Trudinger, B.J., W.B. Giles, and C.M. Cook, *Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1985. **92**(1): p. 39-45.
91. Makikallio, K., A. Tekay, and P. Jouppila, *Yolk sac and umbilicoplacental hemodynamics during early human embryonic development*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **14**(3): p. 175-9.

92. Olofsson, P., et al., *Low umbilical artery vascular flow resistance and fetal outcome*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(5): p. 440-2.
93. Giles, W.B., B.J. Trudinger, and P.J. Baird, *Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation*. Br J Obstet Gynaecol, 1985. **92**(1): p. 31-8.
94. Hecher, K., et al., *Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies*. Circulation, 1995. **91**(1): p. 129-38.
95. Tischer, E., et al., *The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing*. J Biol Chem, 1991. **266**(18): p. 11947-54.
96. Yang, W., et al., *Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells*. J Reprod Immunol, 2003. **60**(1): p. 53-60.
97. Ahmed, A., et al., *Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in human placenta*. Growth Factors, 1995. **12**(3): p. 235-43.
98. Clark, D.E., et al., *Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation*. J Endocrinol, 1998. **159**(3): p. 459-67.
99. Connolly, D.T., et al., *Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells*. J Biol Chem, 1989. **264**(33): p. 20017-24.
100. Krauss, T., H.U. Pauer, and H.G. Augustin, *Prospective analysis of placenta growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2004. **23**(1): p. 101-11.
101. Ferrara, N., H.P. Gerber, and J. LeCouter, *The biology of VEGF and its receptors*. Nat Med, 2003. **9**(6): p. 669-76.
102. Taylor, R.N., et al., *Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(1): p. 177-82.
103. Mustonen, T. and K. Alitalo, *Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis*. J Cell Biol, 1995. **129**(4): p. 895-8.
104. Shibuya, M., et al., *Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family*. Oncogene, 1990. **5**(4): p. 519-24.
105. Shibuya, M., *Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (Flt-1)*. Int J Biochem Cell Biol, 2001. **33**(4): p. 409-20.

106. Kendall, R.L. and K.A. Thomas, *Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(22): p. 10705-9.
107. He, Y., et al., *Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity*. Mol Endocrinol, 1999. **13**(4): p. 537-45.
108. Ahmad, S. and A. Ahmed, *Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia*. Circ Res, 2004. **95**(9): p. 884-91.
109. Levine, R.J., et al., *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 672-83.
110. Chaiworapongsa, T., et al., *Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2005. **17**(1): p. 3-18.
111. Widmer, M., et al., *Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(1): p. 168-80.
112. Schlembach, D., et al., *Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood: correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **29**(4): p. 407-13.
113. Bobik, A., *Transforming growth factor-betas and vascular disorders*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(8): p. 1712-20.
114. Luft, F.C., *Soluble endoglin [112] joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(11): p. 3052-4.
115. ten Dijke, P., K. Miyazono, and C.H. Heldin, *Signaling inputs converge on nuclear effectors in TGF-beta signaling*. Trends Biochem Sci, 2000. **25**(2): p. 64-70.
116. Barbara, N.P., J.L. Wrana, and M. Letarte, *Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily*. J Biol Chem, 1999. **274**(2): p. 584-94.
117. Raab, U., et al., *Expression of normal and truncated forms of human endoglin*. Biochem J, 1999. **339** ( Pt 3): p. 579-88.
118. Gougos, A. and M. Letarte, *Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells*. J Biol Chem, 1990. **265**(15): p. 8361-4.
119. Bertolino, P., et al., *Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders*. Chest, 2005. **128**(6 Suppl): p. 585S-590S.

120. Masuyama, H., et al., *Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2672-9.
121. Velasco-Loyden, G., J. Arribas, and F. Lopez-Casillas, *The shedding of betaglycan is regulated by pervanadate and mediated by membrane type matrix metalloprotease-1*. J Biol Chem, 2004. **279**(9): p. 7721-33.
122. Sohn, C., S. Tercanli, and W. Holzgreve, *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Auflage ed. 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
123. Mires, G.J., et al., *Are 'notched' uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy?* Fetal Diagn Ther, 1995. **10**(2): p. 111-8.
124. Chien, P.F., et al., *How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview*. BJOG, 2000. **107**(2): p. 196-208.
125. Hofstaetter, C., et al., *Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1996. **75**(7): p. 612-9.
126. Stepan, H., et al., *Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion*. Hypertension, 2007. **49**(4): p. 818-24.
127. Stepan, H., et al., *Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(2): p. 175 e1-6.
128. Savvidou, M.D., et al., *Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(7): p. 871-6.
129. Wang, K.G., C.Y. Chen, and Y.Y. Chen, *The effects of absent or reversed end-diastolic umbilical artery Doppler flow velocity*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2009. **48**(3): p. 225-31.
130. Mari, G. and F. Hanif, *Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system*. Semin Perinatol, 2008. **32**(4): p. 253-7.
131. Ozeren, M., et al., *Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999. **82**(1): p. 11-6.
132. Harrington, K., et al., *Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **9**(2): p. 94-100.
133. Duff, S.E., et al., *CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications*. FASEB J, 2003. **17**(9): p. 984-92.

134. Moore Simas, T.A., et al., *Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(3): p. 244 e1-8.
135. Stepan, H., et al., *[Use of angiogenic factors (sFlt-1/PlGF ratio) to confirm the diagnosis of preeclampsia in clinical routine: first experience]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2010. **214**(6): p. 234-8.
136. Espinoza, J., et al., *Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(4): p. 326 e1-13.
137. Wikstrom, A.K., et al., *Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(6): p. 1368-74.
138. Robinson, C.J., et al., *Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 255-9.
139. Lim, J.H., et al., *Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors*. Obstet Gynecol, 2008. **111**(6): p. 1403-9.
140. Jeyabalan, A., et al., *Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia*. Placenta, 2008. **29**(6): p. 555-63.
141. Levine, R.J., et al., *Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia*. N Engl J Med, 2006. **355**(10): p. 992-1005.
142. Rana, S., et al., *Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 137-42.
143. Erez, O., et al., *The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008. **21**(5): p. 279-87.
144. Foidart, J.M., et al., *Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia--a step forward but not the definitive answer*. J Reprod Immunol, 2009. **82**(2): p. 106-11.
145. De Vivo, A., et al., *Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(8): p. 837-42.
146. Kim, S.Y., et al., *Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia*. J Korean Med Sci, 2007. **22**(5): p. 873-7.
147. Stepan, H. and A. Jank, *[Angiogenic factors and their role in pathogenesis and prediction of preeclampsia]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2009. **213**(3): p. 101-5.



148. Aksoy, H., et al., *Correlation of P-selectin and lipoprotein(a), and other lipid parameters in preeclampsia*. Clin Exp Med, 2002. **2**(1): p. 39-43.
149. Spencer, K., et al., *First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **29**(2): p. 128-34.
150. Hu, W., et al., *Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(4): p. 413-8.
151. Senna, A.A., et al., *Study of plasma adrenomedullin level in normal pregnancy and preclampsia*. Medscape J Med, 2008. **10**(2): p. 29.
152. von Dadelszen, P., L.A. Magee, and J.M. Roberts, *Subclassification of preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2003. **22**(2): p. 143-8.
153. Schutte, J.M., et al., *Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands*. BJOG, 2008. **115**(6): p. 732-6.
154. Saftlas, A.F., et al., *Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **163**(2): p. 460-5.

### 3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Klassifizierung hypertensiver Erkrankungen in Schwangerschaft und Wochenbett [1].....	6
Tab. 2. Organmanifestation, klin. Symptome bei schwerer Präeklampsie, Eklampsie und HELLP .....	8
Tab. 3. Relevante klinisch-chemische Laborparameter [1] .....	16
Tab. 4. Übersicht über Patientinnen und Outcome .....	40
Tab. 5. Meßzeitpunkte im Schwangerschaftsverlauf.....	41
Tab. 6. Geräte und sonstige Hilfsmittel .....	41
Tab. 7. Verwendete Immunoassay-Kits.....	44
Tab. 8. Mittlerer PI, Streubreite und Standardabweichung der plazentaren A. uterina .....	49
Tab. 9. Notch der plazentaren A. uterina .....	50
Tab. 10. Mittlerer PI, Streubreite und Standardabweichung der nichtplazentaren A. uterina.....	50
Tab. 11. Notch der nichtplazentaren A. uterina .....	51
Tab. 12. Mittlerer PI, Streubreite und Standardabweichung der A. umbilicalis.....	52
Tab. 13. Deskriptive Statistik für PlGF.....	53
Tab. 14. Deskriptive Statistik für sFlt-1 .....	54
Tab. 15. Deskriptive Statistik für sEng .....	55

#### 4.     **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1. Veränderte Plazentation bei Präeklampsie [13] .....	4
Abb. 2. Physiologische Dopplersonogramme in uteroplazentaren und fetalen Gefäßen ([86]) .....	26
Abb. 3. Physiologisches Strömungsprofil der A. uterina in der 22. SSW .....	27
Abb. 4. Plazentare A. uterina in der 25. SSW mit persistierendem Notch .....	28
Abb. 5. Physiologischer Fluss in der A. umbilicalis .....	29
Abb. 6. Referenzkurve Pulsatilitäts-Index der A. umbilicalis .....	29
Abb. 7. ARED (absent or reverse enddiastolic) -Flow der A. umbilicalis .....	30
Abb. 8. Splicing-Varianten von Flt-1 [105] .....	33
Abb. 9. Säulendiagramm für PI plazentare A. uterina .....	49
Abb. 10. Säulendiagramm für PI nichtplazentare A. uterina .....	51
Abb. 11. Säulendiagramm für PI A. umbilicalis .....	52
Abb. 12. Säulendiagramm für PlGF .....	53
Abb. 13. Boxplot für PlGF .....	53
Abb. 14. Säulendiagramm für sFlt-1 .....	54
Abb. 15. Boxplot für sFlt-1 .....	55
Abb. 16. Säulendiagramm für sEng .....	56
Abb. 17. Boxplot für sEng .....	56

## 5. Abkürzungsverzeichnis

A(a).	Arteria(e)
Abb.	Abbildung
AG	Arbeitsgemeinschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
Arg	Arginin
ASS	Acetylsalicylsäure
Asp	Asparaginsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CTG	Kardiotokogramm
CW	continuous-wave
D	diastolisches Geschwindigkeitsmaximum
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Diagr.	Diagramm
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
(s)Eng	(soluble) Endoglin
EPH	Edema, Proteinurie, Hypertension
(s)Flt1	(soluble) fms-like tyrosine kinase 1
°C	Grad Celsius
(m/k)g	(Milli-/Kilo-)Gramm
GG	Geburtsgewicht
Gly	Glycin
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLA	humanes leukocyte antigen
Ig	Immunglobulin
i.m.	intramuskulär
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction
J	Jahre

kbp	Kilo-Basenpaare
kDa	Kilo-Dalton
klin.	klinisch
Lig.	Ligamentum
(m/d)l	(Milli-/Dezi-)Liter
µl	Mikroliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mRNA	Messenger-RNA
NO	nitric oxide
NT	Nackentransparenz (nuchal translucency)
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitäts-Index
PIGF(R)	platelet derived growth factor (receptor)
pp	post partum
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
R.	Ramus
RI	Resistance-Index
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
S	systolisches Geschwindigkeitsmaximum
SGA	Small for gestational age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
Smad	small-mothers-against-decapentaplegic
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TβR	transforming growth factor-β receptor
TGF-β	transforming growth factor-β
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
(s)VEGF(R)	(soluble) vascular endothelial growth factor (receptor)
VHT	vorbestehender Hypertonus
z. B.	zum Beispiel
V	Geschwindigkeit

## **6. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei all den werdenden Müttern bedanken, die sich zu den regelmäßigen Untersuchungen und Blutentnahmen bereit erklärt und somit die Studie erst ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Fr. Prof. Dr. Barbara Schiessl, die mich nicht nur durch ihre besondere fachliche Kompetenz unterstützt, gefordert wie gefördert hat, sondern mich auch auf eine liebe persönliche Weise motiviert hat, wissenschaftlich zu arbeiten und diese Dissertation zu erstellen.

Ich danke der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Möglichkeit der Mitbenutzung von Räumlichkeiten und Labor, meinem Betreuer Dr. Maximilian Franz, meinen beiden Kolleginnen Maximiliane Burgmann und Anna Neubauer, sowie den Arzthelferinnen der Perinatalstation für deren Unterstützung bei der Planung und Organisation rund um die Untersuchungstermine der Patientinnen.

Weiterhin bedanke ich mich bei der Firma Roche, welche die Studie finanziell unterstützt und die laborchemischen Tests durchgeführt hat.

Schließlich möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken:

Bei meiner Mutter Heidi, zunächst einmal für ihre Geduld und Ausdauer bei den Korrekturarbeiten, vor allem aber dafür, dass sie mich mein Leben lang unterstützt und begleitet hat, ohne sie hätte ich es nie bis hierhin geschafft.

Bei meinem momentanen Verlobten und baldigen Ehemann Adrian, der nun schon seit über 10 Jahren niemals müde wird mich wissen zu lassen, wie stolz er auf mich ist und mich liebt, genauso wie ich bin.

Ebenso gilt mein Dank meiner Schwester Anne, meinem Neffen Moritz, meinem Bruder Christoph, meinem Vater Heinz, meiner Schwiegermutter in spe Jill und all den Lieben, die stets mit offenem Ohr und aufmunternden Worten für mich da sind.

## **7. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne die unzulässige Hilfe Dritter und nur unter Nutzung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe.

München, den 27.02.2011

Veronika Thomas